

NOUVELLES PERSPECTIVES

Lymphome folliculaire : pourquoi peut-on désormais parler de guérison ?



Pr Clémentine Sarkozy

Le lymphome folliculaire a longtemps été présenté comme une maladie chronique, que l'on pouvait contrôler durablement mais pas guérir. Les données de suivi à très long terme conduisent aujourd'hui à nuancer ce discours. Entretien avec la Pr Clémentine Sarkozy, hématologue à l'Institut Curie (Saint-Cloud), sur ce que l'on peut — et ce que l'on ne peut pas encore — dire sur la notion de guérison chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire.

Pendant longtemps, on a dit que le lymphome folliculaire était une maladie incurable. Ce discours est-il en train de changer ?

Clémentine Sarkozy : Oui, clairement. Dire aujourd'hui à un patient atteint d'un lymphome folliculaire que sa maladie ne guérira jamais n'est plus exact. Ce n'est pas le discours que je tiens à mes patients. Cela ne veut pas dire que tous les patients vont guérir, ni que l'on peut dire à une personne donnée : « vous êtes guéri » ou « vous ne rechuterez jamais ». Mais on sait désormais qu'une partie des patients ne présentera jamais de rechute au cours de sa vie. Dans ce contexte, oui, on peut vraiment parler de guérison.

Le message important, c'est que la rechute n'est pas inévitable. Il existe un risque que la maladie revienne, bien sûr, mais ce risque n'est pas de 100 %. Ce n'est pas écrit dans le marbre qu'un patient va rechuter.

Quelles sont les données qui permettent de parler de guérison ?

Clémentine Sarkozy : Ce sont surtout les données de suivi à très long terme des essais de première ligne qui ont fait évoluer notre regard. L'un des travaux importants est l'analyse de l'essai SWOG S0016, qui a suivi pendant plus de quinze ans des patients atteints d'un lymphome folliculaire à un stade avancé, traités en première ligne par immunochimiothérapie. Dans ce type d'essai, on regarde notamment la survie sans progression, c'est-à-dire le temps pendant lequel les patients vivent sans progression de leur maladie. Mais cette mesure a une limite : elle prend en compte tous les événements, y compris des décès qui n'ont rien à voir avec le lymphome. Par exemple, si un patient en rémission complète décède d'un accident plusieurs années après son traitement, cela apparaît comme un événement dans la courbe, alors que ce décès n'est pas lié au lymphome. Les auteurs ont donc utilisé un modèle statistique qui tient compte du risque

de mourir d'une autre cause, comme dans la population générale du même âge et du même sexe. Cela permet d'estimer la proportion de patients qui ne semblent plus exposés à un risque particulier lié à leur lymphome. Avec cette approche, on arrive à l'idée qu'environ un tiers à 40 % des patients traités par immunochimiothérapie pourraient être considérés comme guéris. Autrement dit, ils ne présenteront jamais d'événement lié à leur lymphome au cours de leur vie.

Quand vous parlez de guérison, de quoi parle-t-on exactement ?

Clémentine Sarkozy : On pourrait discuter longtemps de la définition philosophique de la guérison. Si nous vivions éternellement, pourrait-on être absolument certain qu'une maladie ne reviendra jamais ? En pratique, ce qui compte, c'est la vie réelle des patients.

Dans le lymphome folliculaire, parler de guérison signifie qu'un patient ne présentera plus jamais de rechute ou d'événement lié à son lymphome pendant le reste de sa vie. C'est une définition simple, clinique, et qui me paraît suffisamment fiable.

Cela ne veut pas dire que l'on peut prouver qu'il ne reste aucune cellule anormale dans l'organisme. Cela veut dire que, pour une partie des patients, la maladie ne se manifesterait plus jamais.

Peut-on savoir quels patients vont guérir ?

Clémentine Sarkozy : Non, malheureusement, pas avec certitude. C'est là-dessus qu'il faut encore progresser.

On sait raisonner à l'échelle d'un groupe de patients. On peut dire qu'une certaine proportion de patients va probablement guérir. Mais quand on a une personne en face de soi, l'enjeu est de savoir dans quel groupe elle se trouve : fera-t-elle partie des patients qui ne rechuteront jamais, ou de ceux qui rechuteront ? Aujourd'hui, on ne sait pas répondre de manière individuelle.

C'est l'un des grands axes de recherche actuels dans le lymphome folliculaire : mieux stratifier les patients, c'est-à-dire mieux évaluer leur risque. On regarde les données cliniques, les données du PET scan, les données biologiques, moléculaires, les analyses des biopsies... Mais pour l'instant, aucun outil ne permet de dire avec certitude à un patient : « vous allez guérir » ou « vous allez rechuter ».

Existe-t-il tout de même des facteurs favorables ?

Clémentine Sarkozy : Oui. Certains éléments sont associés à une probabilité plus élevée de ne jamais rechuter, même s'ils ne permettent pas de conclure individuellement. Le score FLIPI, par exemple, est un score pronostique utilisé dans le lymphome folliculaire. Les patients qui ont un score FLIPI bas ont globalement une probabilité plus élevée d'avoir une évolution favorable que ceux qui ont un score élevé. La bêta-2 microglobuline est un autre facteur important. Lorsqu'elle est normale, c'est plutôt un élément favorable.

(suite page 3)

PARMI 100 PATIENTS TRAITÉS...

Les données de suivi à long terme suggèrent qu'une partie des patients atteints d'un lymphome folliculaire **ne rechutera jamais**.



Environ 35 à 40 patients
ne rechuteront probablement
jamais au cours de leur vie.



Environ 60 à 65 patients
présenteront une rechute
au cours de leur vie.



Important : aujourd'hui, les médecins ne savent pas encore prédire individuellement dans quel groupe se trouve un patient.

(suite de la page 2)

On pense aussi que le volume initial de la maladie, notamment évalué par le PET scan, peut avoir un rôle. Plus la maladie est importante au départ, plus le risque peut être élevé. Enfin, la réponse au traitement est essentielle. Après le traitement d'induction, on évalue si le lymphome est encore actif, notamment par PET scan. Lorsque le PET scan ne montre plus d'activité suspecte, on parle de réponse métabolique complète. Cela signifie que les zones atteintes par le lymphome ne présentent plus de signe visible d'activité de la maladie. C'est une très bonne situation. Les patients en réponse métabolique complète ont un risque de rechute nettement plus faible. Mais, là encore, ce risque n'est pas nul.

Et si la réponse métabolique n'est pas complète ?

Clémentine Sarkozy : Dans ce cas, la situation est différente. Si le PET scan montre encore une activité de la maladie à la fin du traitement, on sait que le risque de rechute est élevé. Il faut alors réévaluer la situation, discuter la suite de la prise en charge, parfois refaire une biopsie pour vérifier qu'il n'y a pas eu transformation du lymphome.

Ce n'est évidemment pas la situation la plus favorable pour le patient. Mais elle a au moins l'avantage d'être plus claire médicalement : on sait qu'il faudra probablement envisager une deuxième ligne de traitement dans un délai plus ou moins proche.

Les hématologues disent régulièrement que le cap des deux ans après le début du traitement est important. Pourquoi ?

Clémentine Sarkozy : Dans le lymphome folliculaire, les rechutes précoces, en particulier dans les deux premières années après le début du traitement, sont associées à un moins bon pronostic.

À l'inverse, lorsqu'un patient est en réponse complète et qu'il passe ce cap des deux ans sans rechute, c'est un signal très rassurant. Cela ne veut pas dire que le risque disparaît totalement. Il peut y avoir des rechutes tardives. Mais plus le temps passe, plus la probabilité d'un événement lié au lymphome diminue. C'est un point très important : le risque de rechute n'est pas le même tout au long de la vie. Il est plus élevé au début, puis il baisse progressivement avec les années.

2 ANS SANS RECHUTE : UN CAP IMPORTANT

Dans le lymphome folliculaire, les deux premières années sont particulièrement importantes. Une rechute avant 2 ans est généralement associée à un pronostic moins favorable. Ensuite, le risque de rechute **diminue progressivement avec le temps**.



LE CAP DES DEUX ANS

Ce seuil permet surtout d'identifier les rechutes les plus à risque. Au-delà, le risque de rechute diminue progressivement au cours du temps.



CE QUE CELA SIGNIFIE

Atteindre 2 ans sans rechute est un signal rassurant. Cela ne garantit pas qu'il n'y aura jamais de rechute, mais c'est un **repère important** dans l'évolution de la maladie.



IMPORTANT

Chaque patient est unique. Seul votre médecin peut interpréter votre situation personnelle.

Comment se passe le suivi après une réponse complète ?

Clémentine Sarkozy : Le suivi reste nécessaire, mais il ne doit pas être excessif. En particulier, il ne faut pas faire des PET scans tous les ans chez un patient qui est en réponse complète. Une fois que la réponse complète est atteinte, on arrête les PET scans systématiques.

Ensuite, le suivi repose surtout sur l'examen clinique, l'échange avec le patient et les bilans sanguins. En pratique, les consultations peuvent être espacées progressivement : tous les six mois, puis une fois par an si tout va bien. Cela dépend aussi du traitement reçu, par exemple s'il y a eu une maintenance, et de la situation globale du patient.

Peut-on arrêter le suivi après dix ans ?

Clémentine Sarkozy : Cela peut se discuter dans certaines situations, car les événements tardifs deviennent de plus en plus rares. Mais il n'y a pas de règle unique. Cela dépend du patient, de son âge, de son histoire médicale, de son lieu de vie, de son médecin traitant, et surtout de sa capacité à recontacter rapidement l'équipe médicale s'il se passe quelque chose. Personnellement, je peux espacer le suivi lorsque je sais que le patient a bien compris les signes qui doivent l'alerter et qu'il me recontactera rapidement en cas de problème. L'idée n'est pas d'abandonner le patient, mais de lui permettre de vivre à distance de l'hôpital lorsque c'est possible.

En cas de rechute, existe-t-il aussi des raisons d'être plus optimiste ?

Clémentine Sarkozy : Les progrès ne concernent en effet pas seulement la première ligne de traitement. Ils changent aussi profondément la situation en cas de rechute.

Avant, on observait souvent que chaque nouvelle ligne de traitement conduisait à une réponse plus courte que la précédente. Le temps entre la deuxième et la troisième ligne, puis entre la troisième et la quatrième, diminuait progressivement. Cela donnait l'image d'une maladie de plus en plus difficile à contrôler.

Aujourd'hui, cette vision est bousculée par les cellules CAR-T et les anticorps bispécifiques. Ces traitements font appel au système immunitaire pour cibler les cellules du lymphome. Ils ne reposent pas sur la chimiothérapie classique et permettent, chez certains patients, des réponses très prolongées.

Le recul est encore trop court pour parler clairement de guérison dans les situations de rechute. On n'a pas encore quinze ans de suivi, comme dans les essais de première ligne. Mais les résultats sont suffisamment encourageants pour changer le discours.

Face à une rechute, il faut bien sûr réévaluer la maladie, vérifier qu'il n'y a pas de transformation en lymphome agressif, discuter la meilleure option. Mais il ne faut plus présenter la rechute comme une impasse. Il existe désormais beaucoup de nouvelles possibilités thérapeutiques, et certaines peuvent permettre des rémissions très longues.

Il ne faut pas oublier non plus que toutes les rechutes ne nécessitent pas un traitement immédiat. Chez certains patients, lorsque la maladie reste peu active et ne provoque pas de symptômes, une simple surveillance peut être poursuivie pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Un traitement ne sera proposé que si la maladie évolue, en faisant appel aux nouvelles options thérapeutiques aujourd'hui disponibles.

À RETENIR

- **Le lymphome folliculaire n'est plus considéré comme systématiquement incurable.** Une partie des patients ne rechutera jamais au cours de sa vie.
- **Il n'est pas encore possible de prédire individuellement qui va guérir.** Certains facteurs sont favorables, mais aucun ne permet une certitude pour une personne donnée.
- **Les progrès concernent aussi les rechutes.** Les cellules CAR-T, les anticorps bispécifiques et les essais cliniques ouvrent de ades réponses parfois très prolongées.

En conclusion, quel regard portez-vous aujourd'hui sur ce lymphome ?

Clémentine Sarkozy : Je pense qu'il faut être de plus en plus optimiste dans le lymphome folliculaire. Nous ne pouvons pas prédire individuellement qui guérira et qui rechutera. En revanche, nous savons aujourd'hui qu'une partie des patients ne rechutera jamais et que ceux qui rechutent disposent de traitements de plus en plus efficaces. Les progrès réalisés grâce aux essais cliniques ont profondément changé les perspectives pour les patients.

Propos recueillis par Franck Fontenay