



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE MÉDECIN- AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte

Septembre 2009



Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr et sur www.e-cancer.fr

Haute Autorité de Santé

2, avenue du Stade-de-France – F 93218 Saint-Denis-La Plaine Cedex
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer

52, avenue André Morizet – 92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : + 33 (0)1 41 10 50 00 – Fax : + 33 (0)1 41 10 50 20

Sommaire

Liste des abréviations	4
1. Introduction	5
2. Synthèse	8
3. Diagnostic et bilan initial.....	10
4. Prise en charge thérapeutique	15
5. Suivi.....	21
6. Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers .	23
Annexe 1. Liste des participants.....	27
Annexe 2. Classifications	29
Annexe 3. Prescription – Encadrement réglementaire	33
Annexe 4. Références	34

Mise à jour des guides et listes ALD

Les guides médecin et les listes des actes et prestations (LAP) élaborés en collaboration par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr) et de l'INCa (www.e-cancer.fr).

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des actes et produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CDC	Conférence de consensus
CMV	Cytomégalovirus
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CRP	C-Réactive protéine
EBV	Virus d'Epstein-Barr
FLIPI	Index pronostique international des lymphomes folliculaires
GELF	Groupe d'étude des lymphomes folliculaires
GT	Glutamyl transpeptidase
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
IPI	Index pronostique international
IRM	Imagerie par résonance magnétique (ou remnographie)
LAP	Liste des actes et prestations
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAL	Phosphatases alcalines
PPS	Programme personnalisé de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
RSI	Régime social des indépendants
SSIAD	Service de soins infirmiers à domicile
SSR	(Service de) soins de suite et réadaptation
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons (ou TEP-scanner)
USP	Unité de soins palliatifs
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1. Introduction

L'objectif de ce guide est d'expliciter pour les médecins traitants la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient adulte admis en ALD pour un lymphome non hodgkinien (LNH).

Les LNH se situent au 6^e rang des cancers les plus fréquents en France (près de 10 400 nouveaux cas en 2008¹) et au 9^e rang en termes de mortalité (environ 4 000 décès annuels).

Ils s'observent à tout âge, y compris chez l'enfant et l'adolescent. L'incidence augmente notablement après l'âge de 60-65 ans. Les aspects spécifiques de la prise en charge pédiatrique ne sont pas traités dans ce guide.

Chez l'adulte, il existe une légère prédominance masculine (54 % des cas).

L'âge médian lors du diagnostic est de 64 ans chez l'homme et 70 ans chez la femme, mais il peut varier selon les types histologiques, certains pouvant présenter des pics d'incidence chez l'adulte jeune ou l'enfant (lymphome de Burkitt par exemple).

Les LNH se développent à partir de cellules lymphoïdes de lignées B (85 % des cas) ou plus rarement T (15 % des cas). Bien que présentant des caractéristiques communes, ils regroupent de nombreuses entités différentes en particulier aux plans clinique, histologique, évolutif, pronostique et thérapeutique.

Les « lymphomes ganglionnaires » regroupent les LNH à expression ganglionnaire prédominante (une atteinte viscérale peut y être cependant associée).

Les « lymphomes extra-ganglionnaires », plus rares, présentent des formes à expression viscérale exclusive ou prédominante (les plus fréquents : lymphomes digestifs, cutanés, testiculaires, cérébraux,...). Ces derniers nécessitent des approches spécifiques à chacun, tant diagnostiques que thérapeutiques. Ils ne sont pas traités dans ce guide.

On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique :

- Les lymphomes agressifs, ou de haut grade de malignité (50-60 % des LNH) sont caractérisés par leur évolution plus rapide (quelques semaines à quelques mois) et requièrent une prise en charge thérapeutique dès leur diagnostic. Dans nombre de cas, le traitement amène à la guérison.
- Les lymphomes indolents, ou de faible grade de malignité (40-50 % des LNH) sont d'évolution lentement progressive (habituellement plusieurs années). La prise en charge initiale peut reposer sur une stratégie de surveillance car le pronostic à long terme des formes d'évolution indolente ne

¹ Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancers en France. Disponible sur le site Internet de l'Institut de veille sanitaire (InVS) - <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>

semble pas dépendre de la précocité du traitement. Lorsqu'un traitement est initié, il peut conduire à une rémission apparente de la maladie. Les rechutes sont fréquentes mais l'amélioration récente du pronostic confère à de nombreux patients une survie proche de celle de sujets indemnes notamment si le diagnostic est porté après 60-65 ans. Un lymphome indolent peut se transformer en lymphome agressif.

L'agressivité clinique est corrélée au diagnostic histologique du lymphome.

Les formes histologiques les plus fréquentes sont :

- Pour les LNH agressifs : le lymphome diffus à grandes cellules B (environ 60 % des formes agressives).
- Pour les LNH indolents : le lymphome folliculaire, toujours de type B, (environ 80 % des formes indolentes).

Une classification complète des lymphomes proposée par l'OMS est présentée en annexe 2.

Le bilan initial, la stratégie thérapeutique et le suivi peuvent être spécifiques à chaque forme histologique. Néanmoins, la prise en charge du lymphome diffus à grandes cellules B peut être considérée comme représentative de celle des formes agressives.

Il en est de même pour la prise en charge du lymphome folliculaire, considérée comme représentative de celle des formes indolentes.

Certaines formes histologiques justifient une approche particulière :

- Le lymphome de Burkitt, qui existe sous deux formes. L'une est endémique (Afrique noire) liée au virus Epstein Barr (EBV) et l'autre sporadique, non liée à l'EBV (type prédominant en France). Le lymphome de Burkitt présente une croissance tumorale extrêmement rapide et constitue une urgence thérapeutique. Son pronostic a été transformé par la chimiothérapie (courte et intensive) qui permet de le guérir sans séquelle dans la majorité des cas chez l'enfant alors qu'il reste de pronostic très réservé chez l'adulte. L'induction du traitement doit cependant être prudente et progressive afin d'éviter un syndrome de lyse tumorale majeure. Il est défini par une translocation chromosomique faisant intervenir l'oncogène myc (chromosome 14).
- Le lymphome du manteau (5 à 10 % des LNH) a un pronostic sombre car il associe l'évolution rapide typique des LNH agressifs et la résistance aux traitements, avec des rechutes itératives caractéristiques des LNH indolents. Son traitement est donc difficile. Il est associé à la présence d'une translocation chromosomique t(11; 14) et à une surexpression de la cycline D1.
- Les lymphomes lymphocytiques et la maladie de Waldenström, dont la prise en charge est apparentée à celle des leucémies lymphoïdes chroniques en tenant compte des spécificités de chaque pathologie (notamment traitement par échanges plasmatiques pour la maladie de Waldenström).

Le guide est un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de la maladie considérée. Le contenu du guide a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (liste en annexe 1). Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique (RPC) ou les conférences de consensus (CDC) disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. L'avis des experts est en effet indispensable pour certains champs, comme le suivi des patients où le rythme de surveillance par exemple dépend plus d'un consensus de professionnels que de données comparatives obtenues dans le cadre d'études cliniques.

Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2. Synthèse

1. Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant :
 - la découverte d'adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;
 - la découverte d'une hépato ou splénomégalie en dehors d'un contexte connu (hépatopathie, cirrhose notamment) ;
 - des signes compressifs entraînant la découverte d'adénopathies profondes médiastinales ou sous-diaphragmatiques ;
 - un amaigrissement, une fièvre et des sueurs nocturnes profuses (signes généraux souvent associés) ;
 - un syndrome inflammatoire biologique non expliqué.
2. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire qui doit être préférée chaque fois que possible à la cytoponction ou microbiopsie.
3. Du fait de la corticosensibilité des LNH, toute corticothérapie peut modifier l'aspect anatomopathologique. Devant une adénopathie d'origine inconnue, sauf urgence compressive, il est recommandé de ne pas prescrire des corticoïdes avant toute biopsie.
4. Le bilan standard d'imagerie comprend une tomodensitométrie cervicale, thoracique, abdominale et pelvienne avec mesures des lésions tumorales cibles qui serviront de références pour l'évaluation ultérieure de la réponse au traitement.
5. Le traitement de référence des LNH à cellules B repose sur une chimiothérapie, généralement associée à un anticorps monoclonal, dont le protocole d'administration dépend du type de lymphome et de son stade. Pour les LNH indolents, une abstention thérapeutique avec surveillance régulière peut être indiquée chez les patients asymptomatiques et sans critère de forte masse tumorale.
6. La récurrence peut être ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, quel que soit le site initialement atteint. Tout élément clinique inhabituel et persistant doit faire évoquer et rechercher une rechute.
7. Le patient doit être informé des signes cliniques faisant suspecter une évolution de la maladie et devant l'amener à consulter (augmentation de la masse ganglionnaire, signes généraux et signes compressifs).
8. L'imagerie de suivi repose sur la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne. Selon les circonstances, la radiographie thoracique et l'échographie abdomino-pelvienne peuvent être proposées comme alternative.

	LNH agressifs	LNH indolents
Histologie la plus fréquente	Lymphome diffus à grandes cellules B	Lymphome folliculaire
Évolution clinique	Rapidement progressive	Lentement progressive (médiane de survie : environ 10 ans) Possibilité d'évolution vers une forme agressive
Traitement	Immunochimiothérapie en première intention Initiation dès le diagnostic	Immunochimiothérapie en première intention Une abstention thérapeutique avec surveillance peut être initialement proposée chez les patients asymptomatiques et sans critère de forte masse tumorale
Réponse au traitement	Possibilité de guérison complète (> 50 % des patients)	Rémissions Rechutes habituelles, avec résistance au traitement au fur et à mesure des poussées évolutives

3. Diagnostic et bilan initial

3.1 Objectifs

Le bilan initial doit permettre de :

- Confirmer le diagnostic et préciser le type histologique.
- Déterminer le stade et le pronostic de la maladie pour guider la prise en charge.
- Rechercher les comorbidités et les contre-indications aux traitements.
- Annoncer le diagnostic au patient conformément aux préconisations du dispositif d'annonce² et lui apporter l'information nécessaire afin qu'il participe à sa prise en charge.
- Rechercher les facteurs étiopathogéniques connus : infections virales chroniques, greffe d'organe, exposition à des substances particulières, etc.

3.2 Professionnels impliqués

- Médecin généraliste, hématologue, interniste, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, chirurgien, pathologiste, hémobiologiste, cytogénéticien, radiologue, médecin nucléaire, anesthésiste, cardiologue et autres spécialistes impliqués en fonction des localisations extra-ganglionnaires associées (neurologue, ORL, dermatologue, gastro-entérologue,...), ou des comorbidités (hépatologue...).
- Dentiste.
- Personnels paramédicaux, psychologue, assistant social.

3.3 Circonstances diagnostiques

Le diagnostic de LNH doit être évoqué devant :

- La découverte d'adénopathies superficielles persistantes, généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation.
- La découverte d'une hépato ou splénomégalie en dehors d'un contexte connu (hépatopathie, cirrhose par exemple).
- Des signes compressifs entraînant la découverte d'adénopathie(s) profonde(s) médiastinale(s) ou sous-diaphragmatique(s).
- Un amaigrissement, une fièvre et des sueurs nocturnes profuses (signes généraux souvent associés).
- Un syndrome inflammatoire biologique inexplicable.

La présentation clinique initiale ne permet généralement pas de distinguer a priori les formes indolentes des formes agressives. La distinction reposera sur les résultats de l'examen histologique.

² cf. chapitre 6 « Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers »

3.4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de LNH repose sur l'analyse histologique d'une biopsie ganglionnaire.

Avant toute biopsie d'un ganglion persistant, il est nécessaire d'effectuer les examens permettant d'identifier une maladie infectieuse ou systémique causale. Un hémogramme est réalisé à la recherche d'une lymphocytose ($> 4\ 500/\text{mm}^3$) ou de modifications de la lignée lymphocytaire, suivi le cas échéant d'un immunophénotypage. Ceci permet de poser facilement le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'autres syndromes lymphoprolifératifs à dissémination sanguine proches de la LLC. Pour ceux-ci, le diagnostic peut être établi sans recourir à un prélèvement histologique.

Les LNH sont corticosensibles. Une corticothérapie préalable peut altérer l'aspect de la biopsie et retarder le diagnostic. Devant une adénopathie d'origine inconnue, sauf urgence compressive, il est recommandé de ne pas prescrire de corticoïdes préalablement à la biopsie.

Principes de la biopsie ganglionnaire :

- Le prélèvement est le premier temps de l'examen anatomopathologique. La qualité du prélèvement est essentielle (ganglion entier, à adresser frais et non fixé au pathologiste pour permettre les analyses complémentaires : immuno-histochimique, et si besoin cytogénétique, immunophénotypique et de génétique moléculaire). Elle conditionne les résultats de l'analyse histologique et donc l'appréciation pronostique et les décisions thérapeutiques qui en découlent.
- La biopsie chirurgicale porte sur un ganglion superficiel dont l'exérèse doit être totale afin de permettre l'analyse architecturale du ganglion. En cas d'adénopathie profonde, l'exérèse par voie chirurgicale doit être privilégiée à des macrobiopsies radioguidées avec trocarts adaptés. La cytoponction à l'aiguille fine constitue une alternative possible dans un contexte d'urgence. En milieu spécialisé, elle peut fournir une orientation utile, rapide et précise (maladie de Hodgkin ou LNH, métastase, orientation pour caryotype, pour marqueur génétique,...).
- La biopsie est à visée diagnostique : il n'y a pas d'indication à une exérèse ganglionnaire élargie (curage).
- La congélation rapide de tissu tumoral est hautement souhaitable, elle permet des études complémentaires différées si nécessaire.

La conclusion du compte rendu anatomopathologique doit se référer à l'actuelle classification internationale 2008 de l'OMS des hémopathies malignes³.

Une deuxième lecture doit être envisagée, chaque fois que possible, par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes.

³ Présentée en annexe 2

3.5 Bilan préthérapeutique

La décision thérapeutique est discutée après un bilan d'extension de la maladie et évaluation des comorbidités. Le bilan préthérapeutique permet également de déterminer le pronostic de la maladie.

L'étendue de la maladie est appréciée selon la classification d'Ann Arbor :

stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous-diaphragmatique
stade II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
stade IV	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, hépatique, pulmonaire...)

Le stade d'Ann Arbor est complété de :

- la lettre A : en l'absence de signes généraux d'évolutivité (fièvre, hypersudation nocturne, amaigrissement de plus de 10 %) ;
- la lettre B : si présence d'au moins un signe général ;
- la lettre E : si atteinte extra-ganglionnaire contiguë à une atteinte ganglionnaire ;
- la lettre s : en cas d'atteinte splénique.

Le pronostic d'un LNH agressif est apprécié selon le score IPI⁴, lui-même défini selon le stade d'Ann Arbor, l'âge du patient, son taux sérique de LDH, son état général⁵ et le nombre d'atteintes extra-ganglionnaires.

Le pronostic d'un LNH indolent est apprécié selon le stade d'Ann Arbor et des critères d'appréciation de la masse tumorale⁶.

Le score FLIPI⁷ peut être utilisé comme index pronostique des lymphomes folliculaires. Il tient compte de l'âge, du taux sérique de LDH, de l'hémoglobémie, du stade d'Ann Arbor et du nombre d'aires ganglionnaires atteintes.

3.5.1 Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire recherche en particulier des signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes), des antécédents personnels ou familiaux

⁴ International Prognostic Index (ou Index pronostique international) présenté en annexe 2

⁵ Score de performance présenté en annexe 2

⁶ Critères du GELF (Groupe d'étude des lymphomes folliculaires) : masse tumorale > 7 cm ; 3 adénopathies de plus de 3 cm ; symptômes généraux ; taux sérique élevé de LDH ou de β 2-microglobuline ; splénomégalie ; compression ou épanchement

⁷ Présenté en annexe 2

d'hémopathie, une exposition à des substances particulières (par exemple : dioxine, pesticides agricoles, dérivés de l'industrie chimique et pétrolière) ou un risque de contamination virale (VIH, hépatites B et C).

L'examen clinique comporte notamment un examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles avec mesure des lésions accessibles, la recherche d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie.

Des localisations extra-ganglionnaires doivent être recherchées, notamment cutanées, ORL, neurologiques ou digestives.

3.5.2 Biologie

Examens systématiques :

- Hémogramme
- Ionogramme sanguin, uricémie, calcémie
- CRP
- Électrophorèse des protéines, suivie en cas d'anomalie d'une immuno-électrophorèse ou d'une immuno-fixation
- Clairance de la créatinine
- Taux sérique de LDH
- Évaluation de la fonction hépatique (transaminases, PAL, bilirubine directe et indirecte, gamma GT)
- Sérologies hépatites B et C, VIH (à la recherche d'un terrain favorisant et nécessitant une prise en charge spécifique)
- Test de grossesse chez une femme en âge de procréer (pré-thérapeutique)
- Biopsie médullaire unilatérale et éventuellement myélogramme et aspiration médullaire
- Ponction lombaire avec analyse cytologique et biochimique (recherche d'une atteinte méningée) systématique pour les LNH agressifs.

Examens à faire selon les cas :

- β 2-microglobulinémie (lymphomes folliculaires en particulier)
- Sérologies EBV (lymphome de Burkitt), CMV, HTLV1 et 2
- Dosage des immunoglobulines
- Caryotype des cellules tumorales, important pour le classement dans certaines formes (lymphome du manteau, lymphome de Burkitt)
- Recherche d'une surexpression de la cycline D1 (spécifique des lymphomes du manteau).

3.5.3 Imagerie

L'imagerie est essentielle pour déterminer le stade du LNH.

Examens systématiques :

- Tomodensitométrie cervicale, thoracique, abdominale et pelvienne avec mesures des lésions tumorales cibles qui serviront de référence initiale pour l'évaluation de la réponse au traitement.

Selon les cas :

- Radiographie thoracique
- Échographie abdomino-pelvienne

- TEP-scanner : du fait de sa sensibilité, cet examen présente un intérêt tout particulier dans certains cas, appréciés par l'équipe spécialisée.
- IRM : elle peut être utilisée dans certaines localisations (osseuses, pelvi-rachidiennes et du système nerveux central en particulier).

3.5.4 Préservation de la fertilité

Selon le traitement envisagé, une stérilité (généralement transitoire) peut survenir. Chez l'homme, en particulier le sujet jeune, une consultation dans une structure assurant la conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue doit alors être proposée avant la mise en place du traitement en vue d'une cryopréservation de sperme selon le souhait du patient.

Chez la femme, les techniques de conservation par congélation de tissu ovarien suivies de réimplantation sont encore expérimentales. Elles peuvent être discutées selon le schéma thérapeutique envisagé.

3.5.5 Autres examens selon les cas

- Endoscopies en présence de points d'appel ORL, bronchiques, digestifs ou urologiques
- Biopsie cutanée en présence de point d'appel dermatologique
- Évaluation de la fonction cardiaque (ECG, exploration de la fonction ventriculaire gauche par échographie ou scintigraphie) selon les traitements systémiques envisagés (anthracyclines)
- Évaluation de la fonction respiratoire (EFR incluant gaz du sang) en cas d'antécédents respiratoires
- Évaluation gériatrique (test neuropsychologique, bilan nutritionnel, évaluation sociale)
- Examen et soins dentaires avant traitement

Un avis spécialisé en cas d'infection par le VIH, d'hépatite B ou C permettra d'adapter la prise en charge du patient.

4. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et adressé au médecin traitant du patient.

Les indications sont établies en fonction notamment, de l'histologie, du stade de la maladie et de l'état général du patient. Elles sont discutées avec le patient et font l'objet d'un accord mutuel, l'ensemble de ces éléments étant consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient. (cf. chapitre 6 « Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers »).

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend (cf. annexe 3).

La participation à des essais cliniques doit être encouragée dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n°2004-806 du 9 août 2004.

Un registre actualisé des essais cliniques français en cancérologie est disponible sur le site Internet de l'Institut National du Cancer.

Une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, une précarité sociale défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés⁸.

Une évaluation gériatrique, au mieux spécialisée, peut être proposée afin d'orienter la décision thérapeutique.

En cas d'infection virale par le VIH, d'hépatite B ou C, la prise en charge du patient doit impliquer les spécialistes concernés.

4.1 Objectifs

- Conduire le traitement le plus adapté.
- Limiter et dépister les complications liées au traitement et minimiser les séquelles thérapeutiques.
- Préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient et à son entourage.
- Accompagner le patient dans l'acquisition et le maintien des compétences dont il a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

⁸ Chapitre 6 « Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers »

4.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle concerne notamment :

- médecin généraliste, hématologue, interniste, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, chirurgien, anesthésiste-réanimateur, pathologiste, médecin nutritionniste, radiologue, médecin algologue, autres professionnels impliqués en fonction des localisations extra-ganglionnaires associées (neurologue, ORL, dermatologue, gastro-entérologue,...), des comorbidités (hépatologue...) ou de l'impact potentiel des traitements (cardiologue, pneumologue, néphrologue) ;
- autres intervenants : infirmier, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistant social.

Le médecin traitant assure la coordination des soins et la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

4.3 Information des malades

Elle vise à aider le patient (et sa famille) à acquérir et à maintenir les compétences nécessaires à la gestion de la maladie et de son traitement, en partenariat avec l'équipe soignante. Elle comporte une information sur les stratégies thérapeutiques, leurs évolutions et leurs effets indésirables.

Elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du projet de vie et de l'environnement du patient. Elle se poursuit tout au long du parcours du patient, à l'égard duquel accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

L'information porte sur :

- la maladie ;
- les traitements disponibles et la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- les effets indésirables éventuels des traitements tant précoces que tardifs ;
- les mesures hygiéno-diététiques lors d'une corticothérapie ;
- la nécessité d'une bonne hydratation lors de la chimiothérapie ;
- l'importance de l'observance d'un traitement ambulatoire ;
- la planification du suivi du patient après le traitement ;
- les possibilités de grossesse et la stratégie de préservation de la fertilité, incluant notamment l'accès aux structures de conservation des gamètes et des tissus germinaux ;
- la possibilité de pratiquer une activité physique ou sportive ;
- l'arrêt ou l'aménagement d'une activité professionnelle avant sa reprise ultérieure (mi-temps thérapeutique par exemple) ;

- les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des travailleurs sociaux ;
- et les associations de patients pouvant soutenir les malades et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

4.4 Principes de prise en charge

La prise en charge thérapeutique dépend de l'agressivité clinique du LNH, elle-même corrélée à l'histologie :

- les lymphomes agressifs dont l'évolution est rapide mais qui sont accessibles à un traitement curatif ;
- les lymphomes indolents qui évoluent le plus souvent lentement mais sont difficilement curables. Ils peuvent évoluer vers une forme agressive.

4.4.1 LNH agressifs

Le modèle-type pour la prise en charge des LNH agressifs est celui du lymphome diffus à grandes cellules B (60 % des formes agressives ; 30 à 40 % de l'ensemble des LNH).

Les LNH agressifs nécessitent l'introduction d'un traitement quel que soit leur stade au moment du diagnostic.

Les options thérapeutiques reposent sur :

- la chimiothérapie ;
- l'immunothérapie ;
- la radiothérapie ;
- la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement de référence repose sur une immuno-chimiothérapie de première intention. Elle associe une polychimiothérapie (habituellement de type CHOP⁹) à un anticorps monoclonal anti-CD 20 (rituximab), administrés sur 6 à 8 cycles de 2 ou 3 semaines. Le schéma d'administration peut être adapté selon le score IPI du patient et l'état général de celui-ci.

L'évaluation de la réponse au traitement dès les premiers cycles est indispensable. Elle permet d'ajuster précocement la thérapeutique. Elle est comparative avec les examens du bilan initial (examen clinique, tomodensitométrie et éventuellement TEP-scanner).

En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé sans attendre la fin du schéma initial.

La prophylaxie des rechutes neuro-méningées doit être discutée en RCP chez les patients présentant des localisations spécifiques à haut risque (les sinus, le palais, les masses paravertébrales et la moelle osseuse) mais aussi chez les patients

⁹ Protocole CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone

ayant un score IPI élevé. Elle repose habituellement sur une injection intrathécale de méthotrexate lors des quatre premiers cycles de chimiothérapie.

Un traitement de consolidation par une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'essais cliniques doit être discuté par l'équipe spécialisée.

4.4.2 LNH indolents

Le modèle type pour la prise en charge des LNH indolents repose sur le lymphome folliculaire (80 % des formes indolentes ; 25 à 30 % de l'ensemble des LNH).

Les lymphomes indolents évoluent le plus souvent sur plusieurs années mais sont difficilement curables. Ils peuvent se transformer en une forme histologique de lymphome agressif.

Les options thérapeutiques sont décidées en fonction de la masse tumorale (faible ou forte) et de l'état général du patient. Elles reposent sur :

- l'abstention thérapeutique ;
- la chimiothérapie ;
- l'immunothérapie ;
- la radiothérapie.

En dehors de protocoles de recherche, les patients asymptomatiques et sans critère de forte masse tumorale (20 à 30 % des patients) relèvent d'une abstention thérapeutique avec surveillance régulière de l'évolution de la maladie et de la masse tumorale.

Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire du fait d'une masse tumorale importante, le traitement de référence repose sur une immuno-chimiothérapie.

Le traitement de référence associe une polychimiothérapie (habituellement de type CVP¹⁰ ou CHOP) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), administré sur 6 à 8 cycles de 3 semaines. Le schéma d'administration peut être adapté à l'état général du patient.

Si ce traitement est impossible (contre-indication à une immunothérapie par anticorps monoclonal anti-CD20 par exemple), une association de polychimiotérapie (CHOP) et d'interféron alpha peut être proposée.

Pour les lymphomes folliculaires, après l'immuno-chimiothérapie, un traitement de consolidation par radio-immunothérapie peut être réalisé (ibritumomab tiutexan), après avoir exclu une localisation médullaire.

L'évaluation de la réponse au traitement est réalisée dès les premiers cycles et en fin de traitement. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé.

En cas de rechute, un traitement de consolidation par une greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être discuté par l'équipe spécialisée.

¹⁰ Protocole CVP : cyclophosphamide, vincristine (dose réduite), prednisone

Pour les formes localisées, un traitement local par irradiation doit être discuté.

4.4.3 LNH T

Le traitement de référence est moins codifié que pour les LNH B. Il repose sur une polychimiothérapie de première intention. Il n'existe à ce jour aucune immunothérapie de référence chez ces patients.

4.5 Modalités et surveillance des traitements

4.5.1 Chimiothérapie

► Abord veineux

La mise en place d'une chambre implantable est indispensable lorsqu'une chimiothérapie par voie intraveineuse est envisagée, mais elle ne doit pas faire retarder le début du traitement si celui-ci est urgent. Dans ce cas, elle peut être mise en place dans un deuxième temps.

La pose d'une chambre implantable constitue un confort pour le patient. Elle ne nécessite pas de soins spécifiques en dehors des cures de chimiothérapie au cours desquelles des mesures particulières, notamment d'entretien, sont nécessaires.

► Bilan avant chimiothérapie

Avant chaque cure de chimiothérapie, le bilan standard doit comprendre :

- examen clinique : poids, état général, évaluation de la tolérance des cures précédentes de chimiothérapie ou en cours, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle, de la température et examen cutané ;
- hémogramme, fonction rénale, fonction hépatique.

D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction des produits prescrits.

En fonction des résultats de ce bilan, la cure de chimiothérapie peut éventuellement être reportée.

Une prescription prophylactique de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et/ou agents stimulants de l'érythropoïèse) doit être envisagée en fonction de la chimiothérapie et des facteurs de risque du patient¹¹ (notamment âge > 65

¹¹ Les recommandations concernant l'utilisation des facteurs de croissance en cancérologie émanant de trois sociétés savantes ont été actualisées en 2005 (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN9*) et en 2006 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC10*, et *American Society of Clinical Oncology Practice, ASCO*). *EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours*. 2006; 42:2433–2453.

ans, stade avancé de la maladie, survenue antérieure d'un ou plusieurs épisodes de neutropénies fébriles, statut nutritionnel altéré, cytopénie liée à un envahissement tumoral médullaire, traitement(s) antérieur(s) extensif(s) dont irradiation large). Le risque de cytopénie profonde et de neutropénie fébrile est maximal après le premier cycle de chimiothérapie, lorsque la masse tumorale est la plus élevée.

Les modalités de traitement, les conditions d'utilisation et les effets indésirables sont décrits dans les résumés des caractéristiques des produits.

4.5.2 Immunothérapie par anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux se présentent sous forme injectable et nécessitent une surveillance hospitalière lors de leur administration.

Les modalités de traitement, les conditions d'utilisation et les effets indésirables sont décrits dans les résumés des caractéristiques des produits.

ASCO: *Smith Thomas J. and al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence- Based Clinical Practice Guideline.* ASCO 2006; 24, number 19.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Déceler les récurrences locales ou à distance.
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives et les séquelles liées aux traitements.
- Organiser les soins de support nécessaires¹².
- Faciliter la réinsertion socioprofessionnelle pour les patients en activité.

5.2 Professionnels impliqués

Le rôle du médecin traitant est essentiel, en coordination avec les autres intervenants :

- médecin généraliste, hématologue, interniste, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, radiologue, chirurgien, cardiologue, médecin du travail et autres spécialistes impliqués en fonction des localisations extra-ganglionnaires associées (neurologue, ORL, dermatologue, gastro-entérologue...) ou comorbidités (hépatologue,...) ;
- autres intervenants : infirmier, kinésithérapeute, diététicien, psychologue, assistant social.

Le suivi nécessite un lien étroit entre le médecin généraliste et le praticien ayant assuré le traitement.

5.3 Surveillance

5.3.1 Informations générales

En l'absence de données actuellement disponibles sur le schéma de surveillance optimal d'un LNH, le groupe de travail propose, à titre d'exemple, le protocole de surveillance ci-dessous.

Le patient doit être informé des signes cliniques faisant suspecter une évolution de la maladie et devant l'amener à consulter (augmentation de la masse ganglionnaire, signes généraux et signes compressifs). La récurrence peut être ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, quel que soit le site initialement atteint.

Une attention particulière est portée sur :

- l'évolution de la maladie et les éventuelles récurrences ;
- le risque d'hémopathie secondaire à la chimiothérapie (myélodysplasie et leucémie aiguë) ;
- le risque d'hypothyroïdie iatrogène (irradiation de la loge thyroïdienne) ;

¹² Chapitre 6 « Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers »

- le risque de toxicité cardiaque (lié à un traitement par anthracyclines ou à une irradiation médiastinale) ;
- le risque de leuco-encéphalopathie retardée après rituximab.

Tout élément clinique inhabituel et persistant doit faire évoquer et rechercher une rechute.

Un temps est réservé à un échange sur la qualité de vie du patient.

5.3.2 Rythme

Tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes, puis 1 fois par an.

5.3.3 Examens complémentaires

- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste : cet examen, recommandé pour la détection de récidives, est habituellement réalisé à 6 mois puis à 1 an. Sa fréquence est à adapter en fonction du stade et des facteurs de risque en tenant compte du risque d'irradiation cumulée, notamment chez les patients les plus jeunes.
- Radiographie thoracique et échographie abdomino-pelvienne : selon les circonstances, elles peuvent être proposées comme alternatives.
- Hémogramme, évaluation des fonctions rénale et hépatique (transaminases, PAL, bilirubine directe et indirecte, gamma GT), généralement réalisés au même rythme que la surveillance clinique.
- TSH à la recherche d'une hypothyroïdie iatrogène en cas d'irradiation cervicale.
- Évaluation de la fonction cardiaque (par échographie ou scintigraphie) chez les patients traités par anthracyclines ou ayant reçu une irradiation médiastinale.

D'autres examens peuvent être prescrits en présence de signes d'appel ou selon les traitements reçus.

6. Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers

6.1 Dispositif d'annonce et pluridisciplinarité

L'annonce d'un cancer s'inscrit dans le cadre du dispositif d'annonce défini dans la circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie et explicité dans les recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé (INCa et Ligue nationale contre le cancer). Ce dispositif vise à offrir au patient dans cette situation difficile les meilleures conditions d'information, d'écoute et d'accompagnement.

Ce dispositif associe quatre temps :

- médical, sous forme d'une ou plusieurs consultations, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette proposition de traitement sera expliquée et proposée au patient, puis lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins (PPS) ;
- soignant qui vise, entre autres, à soutenir le patient, l'informer, repérer ses besoins, l'orienter vers des associations de patients ;
- d'accès aux soins de support pour assurer la meilleure qualité de vie possible ;
- d'articulation avec le médecin traitant et la médecine de ville.

L'enjeu, à travers la mise en place de ce dispositif, est de réussir un accompagnement approprié du patient et de ses proches afin de les aider à mieux assumer l'entrée dans la maladie.

L'enjeu pour les professionnels est de parvenir à un travail de liaison et de coordination entre eux. La mise en place de cette coordination doit être très précoce, en particulier pour l'annonce du diagnostic et lors de la demande d'exonération du ticket modérateur faite par le médecin traitant. En cas d'urgence, une procédure dérogatoire peut être mise en place. Le patient, qui est au centre du dispositif, doit être informé des articulations entre les professionnels et identifier clairement son interlocuteur principal en secteur hospitalier ou au domicile.

6.2 Prise en charge de la douleur

La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer.

L'évaluation de la douleur doit permettre de déterminer :

- son caractère aigu ou chronique ;
- ses mécanismes d'action (douleur par excès de nociception, douleur neuropathique ou douleur mixte) ;

- son étiologie : douleur due à la tumeur cancéreuse elle-même, aux thérapeutiques du cancer (douleur aiguë ou séquellaire, douleur post-chirurgicale, douleur post-radique, post-chimiothérapique), sans lien de causalité directe avec le cancer ou ses traitements ;
- son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement doit être adapté aux mécanismes d'action, au contexte et au terrain.

Les douleurs par excès de nociception répondent aux antalgiques.

Échelle antalgique OMS

Palier 1 : paracétamol, AINS
Palier 2 : opioïdes faibles
Palier 3 : opioïdes forts

Le traitement nécessite parfois des co-antalgiques : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

La constipation liée aux opioïdes justifie d'emblée le respect des règles hygiéno-diététiques habituelles en prévention d'une constipation (bonne hydratation, régime riche en fibres, activité physique ou sinon mobilisation du patient). En cas de constipation avérée, les laxatifs peuvent être parfois nécessaires.

Les douleurs neuropathiques nécessitent un traitement spécifique de la classe des antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) ou antidépresseur (imipramine, amitriptyline) ou des topiques locaux. Pour les douleurs mixtes, on privilégie en première intention les molécules à double action (tramadol, oxycodone).

Les techniques non médicamenteuses (kinésithérapie,...) peuvent être indiquées et la douleur des soins doit être prévenue.

Le patient est orienté vers un médecin algologue si les symptômes douloureux ne sont pas rapidement contrôlés ou nécessitent une prise en charge particulière (par exemple neurostimulation électrique transcutanée).

La prescription initiale d'un traitement opioïde peut se faire à l'hôpital ou en ville. Le médecin réévalue la douleur au plus tard une semaine après la prescription pour ajuster, si nécessaire, le traitement.

6.3 Soins de support

Tous les patients atteints de cancer doivent, quel que soit leur lieu de prise en charge y compris au domicile, avoir accès à des soins de support.

Ces soins sont définis en oncologie comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ».

Ils visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients sur les plans physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins et ceux de leurs proches.

La prise en charge des symptômes et leur réévaluation à chaque consultation sont systématiques.

L'évaluation des besoins est réalisée dès l'annonce de la maladie et implique tous les soignants, incluant si besoin le recours à des experts (équipes douleur, psycho-oncologie, nutrition, soins palliatifs, service social, rééducation et réadaptation fonctionnelle, socio-esthétique,...).

La prévention ou le traitement des troubles de la nutrition relève d'une prise en charge spécifique. La dénutrition doit être prévenue par une surveillance régulière et la prescription d'aliments diététiques hyperprotidiques et hypercaloriques par voie orale ou entérale si besoin.

L'évaluation et la prise en charge de la fatigue sont systématiques et doivent, entre autres causes, comprendre la recherche d'un état dépressif sous-jacent.

Le patient et ses proches doivent pouvoir bénéficier d'un soutien psychologique à tout moment.

L'évaluation systématique du contexte social et professionnel est réalisée et tracée dans le dossier du patient. Le patient et ses proches doivent pouvoir faire appel au service social.

Une vigilance particulière est recommandée dans certaines situations à risque telles que le sujet âgé ou à certains moments clés (annonce de la rémission, de la récurrence).

6.4 Soins palliatifs

Les soins palliatifs visent à améliorer la qualité de vie des malades et non à obtenir la guérison de la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.

Les soins palliatifs et l'accompagnement sont pluridisciplinaires. Médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, assistants socio-éducatifs, sont notamment amenés à intervenir et leur coordination est indispensable. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution. La formation et le soutien des soignants et des bénévoles font partie de cette démarche.

Les soins palliatifs peuvent être dispensés :

- dans les mêmes filières de soins que celles qui ont accueilli le patient dans son parcours de soins ;
- en institution spécialisée (unités de soins palliatifs (USP) ou en lits identifiés hors USP) ;
- à domicile.

Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur différentes structures :

- réseaux de soins palliatifs et/ou équipe d'appui pour le maintien à domicile des patients en soins palliatifs ;
- HAD (hospitalisation à domicile) ou SSIAD (services de soins infirmiers à domicile).

L'accompagnement d'un patient en fin de vie se fait dans le respect de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et de la fin de vie.

Annexe 1. Liste des participants

Ont participé à l'élaboration de ce guide :

- **Pour les groupes de travail :**
 - Anne-Marie BROSSARD, réseau des malades et des proches - Ligue nationale contre le cancer, Strasbourg
 - Frédéric BAUDUER, hématologue et hémobiologiste, Bayonne
 - Eric DECONINCK, Société française d'hématologie, Besançon
 - Sébastien DUCOURANT, médecin-conseil, RSI, Lille
 - Benoît DUPAS, Société française de radiologie, Nantes
 - Patrick GARS, France Lymphome Espoir, Saint-Sulpice-de-Royan
 - Sylvie GILLIER-POIRIER, Société française de documentation et de recherche en médecine générale, Saint-Sébastien-sur-Loire
 - Thierry MAZARS, Collège national des généralistes enseignants, Villeneuve-la-Garenne
 - Thierry MOLINA, Société française de pathologie, Paris
 - Stéphanie SCHRAMM, médecin-conseil, CNAMTS, Paris

- **Dans le cadre de la relecture nationale :**
 - Nicolas ALBIN, oncologue médical, Rouen
 - Jacques-Olivier BAY, Société française du cancer, Clermont-Ferrand
 - Jean-Marie BONEL, Réseau des malades et des proches - Ligue nationale contre le cancer, Argenteuil
 - Kamal BOUABDALLAH, hématologue, Pessac
 - Nicole BROUSSE, pathologiste, Paris
 - Denis CELERIER, oncologue radiothérapeute, Bayonne
 - Bachra CHOUI, hématologue, Boulogne-sur-Mer
 - Peggy CUILLIÈRE-DARTIGUES, Société française de pathologie, Paris
 - Corinne DAGADA, oncologue médical, Pau
 - Sten DE WITTE, interniste, hématologue, Mont-de-Marsan
 - Gérard DINE, hématologue, Troyes
 - Patrick DUFOUR, oncologue médical, Strasbourg
 - Françoise DURRIEU, biologiste, Bordeaux
 - Marjan ERTAULT, hématologue, Lens
 - Olivier FITOUSSI, oncologue médical, Bordeaux
 - Théodore GIRINSKY, Société française de radiothérapie oncologique, Villejuif
 - Christophe HENNEQUIN, Société française de radiothérapie oncologique, Paris
 - Dominique JAUBERT, Société française de cancérologie privée, Bordeaux
 - Eric de KERVILER, Société française de radiologie, Paris
 - Bertrice LOULIÈRE, pharmacien, Bordeaux
 - Frédéric MALOISEL, hématologue, Strasbourg
 - Philippe MOREAUD, médecin généraliste, Pessac
 - Camille POUATY, hématologue, Dieppe

- Pierre RICHAUD, oncologue radiothérapeute, Bordeaux
- Philippe SOLAL-CELIGNY, onco-hématologue, Le Mans
- Pierre SOUBEYRAN, oncologue médical, Bordeaux
- Philippe VERMEULEN, hémato-oncologue, Maubeuge
- Jean Pierre VILQUE, hématologue interniste, Caen

- **Pour l'Institut national du cancer :**
 - Valérie MAZEAU-WOYNAR, médecin, responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé
 - Marie de MONTBEL, médecin, département des recommandations pour les professionnels de santé
 - Laetitia VERDONI, médecin, département des recommandations pour les professionnels de santé
 - Sophie ROUSMANS, méthodologiste, département des recommandations pour les professionnels de santé

- **Pour la Haute Autorité de Santé :**
 - Julien CARRICABURU, médecin, Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, Saint-Denis La Plaine
 - André MORIN, médecin, Service Maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, Saint-Denis la Plaine

Annexe 2. Classifications

Classification internationale 2008 de l'OMS des lymphomes

Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T
Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	Avec présentation le plus souvent leucémique
Leucémie prolymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale	Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)
<i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)^a</i>	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	<i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK^a</i>
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes (α , γ , μ)	Lymphome T périphérique sans autre spécification
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome T angio-immunoblastique
Plasmocytome extraosseux	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ ^a
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-^a</i>
Lymphome ganglionnaire de la zone	Avec présentation le plus souvent

Lymphomes B	Lymphomes T
marginale (variante : forme de l'enfant)	extraganglionnaire
Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ)	Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal
	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané ^a	Lymphome hépatosplénique
Lymphome du manteau	Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant ^a
Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)	Lymphome d'allure hydroa vacciforme ^a
Lymphome B riche en cellules T/histiocytes ^a	Avec présentation cutanée
Lymphome B médiastinal (thymique)	Mycosis fungoïde
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) ^a	Syndrome de Sézary
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central ^a	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphome intravasculaire	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papulose lymphomatoïde)
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ^a	Lymphome primitif cutané gamma/delta ^a
Granulomatose lymphomatoïde	<i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+^a</i>
<i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé^a</i>	<i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+^a</i>
Lymphome à grandes cellules ALK+ ^a	
Lymphome plasmoblastique	

Lymphomes B	Lymphomes T
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt ^a	
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique ^a	
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Hyperplasie plasmocytaire	
Prolifération de type mononucléose infectieuse	Prolifération monomorphe post-transplantation
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-	

^a Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Index pronostique international des lymphomes diffus à grandes cellules (IPI)

Il est établi à partir de 5 facteurs :

- L'âge (supérieur à 60 ans).
- Le stade clinique d'Ann Arbor (III ou IV).
- Le score de performance (égal ou supérieur à 2).
- Le taux de LDH (élevé).
- L'atteinte d'au moins 2 organes.

Quatre groupes IPI sont définis :

- Faible risque (0 facteur).
- Faible risque intermédiaire (1 facteur).
- Haut risque intermédiaire (2 facteurs).
- Haut risque (3 facteurs ou plus).

Score de performance (PS) de l'OMS

0	Activité physique intacte - Efforts possibles sans limitation
1	Réduction des efforts - Autonomie complète
2	Personne encore autonome - Se fatigue facilement - Nécessité de se reposer plus de 6 heures par jour
3	Personne dépendante – Lever possible mais ne fait pas sa toilette seule
4	Dépendance totale - État quasi grabataire

Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI)

Il est établi à partir de 5 facteurs :

- L'âge (moins de 60 ans/plus de 60 ans).
- Le taux de LDH (normal/élevé).
- Le taux d'hémoglobine (> 12/< 12 g/dl).
- Le stade d'Ann Arbor (I-II/III-IV).
- Le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (4 ou moins/plus de 4).

Pour calculer le FLIPI, on additionne le nombre de facteurs défavorables. Le FLIPI peut donc varier de 0 à 5.

Annexe 3. Prescription – Encadrement réglementaire

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.

Pour des situations plus rares, en attente d'une AMM dans l'indication concernée, la prescription peut se référer à une autorisation temporaire, que ce soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les molécules non commercialisées, ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour celles bénéficiant d'une AMM par ailleurs.

Enfin, à défaut et par exception, pour les situations non prévues par la réglementation, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à sa prescription, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Référentiels de bon usage (RBU) :

Les Référentiels de Bon Usage (RBU) définissent pour les molécules remboursées en sus des prestations d'hospitalisation les indications thérapeutiques relevant de leur AMM ou de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui sont des situations de prescription hors AMM temporairement acceptables.

Ces PTT concernent des molécules bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication autre que celle ici concernée, en attente de leur extension d'indication.

Les PTT sont prévus par le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005, modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L.162-22-7 du Code de la sécurité sociale.

Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut national du cancer : <http://www.e-cancer.fr> et sur celui de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>.

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) :

L'Afssaps délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'Afssaps <http://afssaps.fr>.

Annexe 4. Références

Circulaire DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. Disponible: URL: <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossier/s/cancer/circ101.pdf>

Plan Cancer 2003–2007 - Mission Interministérielle pour la Lutte contre le Cancer. Disponible: URL: <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossier/s/cancer/index2.htm>

Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2005;90(9):1236-57.

Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A et al. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006;91(1):96-103.

Delsol G. Classification OMS 2008 des lymphomes. *Ann Pathol* 2008 ; 285, S20-4.

Groupe français de cytogénétique hématologique (GFCH). Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des lymphomes malins non hodgkiniens de l'adulte établies par le Groupe

français de Cytogénétique hématologique (GFCH). *Pathol Biol* 2004;52(5):260-2.

Hiddemann W, Dreyling M, Stahel RA, ESMO Guidelines TF. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16 (Suppl 1):56-7.

Institut National du Cancer. Lymphomes de l'adulte - Indications de la radiothérapie. Novembre 2008. Disponible : URL: <http://www.e-cancer.fr/>

Institut National du Cancer, Ligue nationale contre le cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé - Novembre 2005. Disponibles : URL: <http://www.e-cancer.fr/>

Institut National du Cancer, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Haute Autorité de Santé. Référentiel de bon usage hors GHS - Cancers hématologiques de l'adulte - INCa, Afssaps, HAS - Décembre 2008. Disponible : URL: <http://www.e-cancer.fr/>

Institut National du Cancer. Les tumorothèques hospitalières - Recommandations à l'usage des cliniciens et des chercheurs - INCa - Novembre 2006. Disponibles : URL : <http://www.e-cancer.fr/>

[Jaffe ES](#), [Harris NL](#), [Stein H](#), [Isaacson PG](#). Classification of lymphoid neoplasms: the microscope

as a tool for disease discovery. Blood 2008;112(12): 4384-99.

Jost LM, Stahel RA, ESMO Guidelines TF. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2005;16 (Suppl 1):60-1.

National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma [online]. 2005. Disponible: URL: <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp107/cp107.pdf>

National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes in haematological cancers [online]. 2003. Disponible: URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/NICE_HAEMATOLOGICAL_CSG.pdf

Société Française d'Hématologie. Référentiels. Paris: SFH, 2006.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon: IARC, 2008.

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr



Toutes les publications de l'INCa sont téléchargeables sur
www.e-cancer.fr