

#### SERVICE DE NEUROLOGIE MAZARIN

#### Service du Professeur Khê HOANG-XUAN









#### INTRODUCTION

Le Lymphome cérébral primitif occupe une place particulière au sein des tumeurs cérébrales malignes car il s'agit d'une maladie très chimiosensible et curable.

L'objectif du traitement est donc d'obtenir une rémission complète avec une récupération des déficits éventuels qu'ils soient moteurs ou neurocognitifs.

Cela est obtenu pour la majorité des patients mais au prix d'une chimiothérapie dont les modalités de délivrance et le calendrier sont assez contraignants.

Il s'agit d'une association de plusieurs agents dont le plus important est le méthotrexate intraveineux à forte dose qui se délivre en phase d'induction tous les 15 jours pendant 4 mois.

Les patients doivent rester hospitalisés après chaque injection jusqu'à ce que la concentration sanguine du méthotrexate montre une élimination complète du médicament (habituellement en une semaine, mais parfois plus). Cela peut occasionner des hospitalisations prolongées en cas de retard d'élimination et en parallèle il faut poursuivre une rééducation d'entretien pour accompagner et accélérer la récupération fonctionnelle en cas de handicap.

Une fois la rémission complète obtenue, les traitements s'allègent et on passe à une chimiothérapie d'entretien mensuelle qui nécessite une semaine d'hospitalisation par mois pendant 7 mois avec de consolider le résultat.

Quand les patients ont retrouvé leur autonomie, ils sont à domicile, mais quand celle-ci n'est pas encore complètement recouvrée et qu'il faut plus de temps, nous cherchons des établissements de soins de suite/rééducation pour les intercures.

La surveillance médicale durant cette période est limitée à un ou deux bilans sanguins pour la surveillance de la tolérance de la chimiothérapie et une IRM tous les deux ou trois mois qui est généralement programmée au cours de l'hospitalisation dans le service de neurologie.

Notre service est centre national de référence de cette maladie rare et nos patients sont suivis très étroitement; il est facile de nous joindre à leur sujet pour tout avis, que ce soit par leur infirmière référente ou leur neurooncologue référent.

Les services de soins de suite et de rééducation rendent un service considérable en permettant à nos patients de récupérer rapidement une bonne qualité de vie pendant la phase de rémission de la maladie.

La contrepartie de cette prise en charge active doit être la grande disponibilité des équipes de neuro-oncologie qui doivent être en mesure de reprendre très rapidement en cas de difficultés imprévues et nous nous y engageons.

Ce fascicule a pour objet de présenter notre discipline et nous espérons qu'il vous sera utile.

Nous vous remercions encore pour votr aide.

Professeur Khê HOANG-XUAN



### SERVICE DE NEUROLOGIE MAZARIN Service du Professeur Khê HOANG-XUAN

- Prise en charge des patients souffrant de lymphome cérébral primitif (entre les périodes de chimiothérapie hospitalière).
   Pr. Khê HOANG-XUAN
- Prise en charge sociale des patients.
   Véronique BUREAU Assistante Sociale
- Quelques recommandations pour la prise en charge des complications pouvant survenir chez les patients souffrants de tumeur cérébrale.
   Mylène RAVIN – Infirmière référente
- 4. Coordonnées de vos correspondants.
- 5. <u>Annexe</u>: Guide d'information à l'usage des patients et de leur famille.

### SERVICE DE NEUROLOGIE MAZARIN SERVICE DU PROFESSEUR Khê HOANG XUAN

Le	Médecin	référent	de votre	établisse	ement	est:

Secrétariat	Ligne Directe	Fax	E-mail

#### PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUFFRANT DE LYMPHOME CEREBRAL PRIMITIF (LCP), EN DEHORS DES PHASES D'HOSPITALISATION

#### Etat des Lieux et attentes du service

#### Professeur Khê HOANG XUAN

#### Généralités :

Le lymphome cérébral primitif (LCP) est une tumeur rare (5% des tumeurs cérébrales malignes, 1% des lymphomes non Hodgkiniens) et on estime l'incidence à 300 nouveaux cas en France par an. Il existe un centre de référence national en France labellisé par l'INCa cocoordonné par le Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (Pr Khê Hoang-Xuan) et l'hôpital R. Huguenin - St Cloud (Dr Carole Soussain). Les LCP se manifestent par un déficit sensitivomoteur progressif, des troubles cognitifs ou un syndrome d'hypertension intracrânienne; plus rarement par une crise d'épilepsie ou une atteinte visuelle (uvéite). Le diagnostic suggéré par le bilan neuro-radiologique implique toujours une confirmation histologique ou cytologique (biopsie cérébrale, ponction lombaire ou biopsie du vitré en cas d'uvéite). Il s'agit d'un lymphome B diffus à grande cellules dans plus de 90% des cas. La maladie peut être favorisée par une immunodépression (traitement immunosuppresseur au long cours, VIH, patients avec greffe d'organe) mais la très grande majorité des patients sont immunocompétents et souvent âgés (médiane d'âge de 60 ans). Le traitement repose sur une chimiothérapie avec un agent clé qui est le méthotrexate (MTX) intraveineux délivré à haute dose pour pouvoir franchir la barrière hématocérébrale. On lui adjoint d'autres agents pour renforcer l'efficacité de la chimiothérapie et limiter le risque de résistance induite. La tumeur est très chimiosensible et la majorité (70%) des patients répondent. Les rémissions sont de bonne qualité avec une amélioration ou récupération clinique. Malheureusement près 60 à 70% des patients rechutent après plusieurs mois ou plusieurs années. Néanmoins l'objectif du traitement est curatif puisque près de 30% des patients peuvent être guéris. Ces tumeurs ne métastasent pratiquement jamais en dehors du système nerveux et leur gravité tient essentiellement à une évolutivité locorégionale. La stratégie thérapeutique optimale reste toutefois matière à controverse en particulier sur la question de la nécessité ou non d'une consolidation une fois la rémission obtenue par une radiothérapie cérébrale ou une intensification de la chimiothérapie avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques. En effet ces traitements exposent les patients qui sont souvent âgés à un risque significatif de neurotoxicicté ou de toxicité systémique. Une autre option que nous avons choisie en particulier pour les patients âgés de plus de 60 ans est une chimiothérapie d'entretien pendant plusieurs mois.

De façon schématique, on peut distinguer plusieurs phases dans la prise en charge des patients souffrant de LCP :

#### 1. <u>La chimiothérapie d'induction</u> (ou « traitement d'attaque »): durée 4 à 5 mois

L'objectif est d'obtenir rapidement une rémission complète (disparition de la tumeur visible à l'IRM)

- La chimiothérapie comprend 4 à 5 cycles mensuels comprenant deux perfusions intraveineuse (i.v.) de MTX à haute dose tous les 15 jours (2 injections par cycle) associées à d'autres agents selon les protocoles (habituellement du Natulan<sup>R</sup> ou Témodal <sup>R</sup> per os, parfois la Vincristine, la cytarabine ou du rituximab par voie i.v.).
- La délivrance du MTX est suivie par une post-hydratation et un traitement par acide folinique qui dure habituellement une semaine tant que le MTX dont le dosage sanguin est fait quotidiennement n'est pas éliminé).
- ♣ Quand tout se passe normalement, le patient a ainsi durant cette phase: une semaine d'hospitalisation pour sa chimio et sa surveillance et une semaine pour se reposer avec un contrôle sanguin hebdomadaire. La majorité des patients répondent au traitement, et s'améliorent cliniquement. Quand cela est possible, le patient peut rentrer à domicile la semaine où il n'a pas de chimiothérapie.

#### 2. <u>La chimiothérapie d'entretien</u> (ou « traitement de maintenance) : durée 7 mois

- L'objectif de cette phase est la consolidation du résultat par une chimiothérapie allégée pour une durée de plusieurs mois.
- ♣ Elle comporte 7 cycles mensuels comprenant du MTX iv à haute dose associé à du Témodal<sup>R</sup> per os et parfois du rituximab. L'administration du traitement et sa surveillance en hospitalisation dure habituellement une semaine et le patient peut ensuite se reposer 3 semaines. Un cas de figure fréquent est celui d'un patient en rémission mais gardant un déficit de sévérité variable (moteur ou cognitif) susceptible de s'améliorer avec le temps et la rééducation, mais empêchant dans l'immédiat son retour à domicile.

#### 3. La rémission : durée de plusieurs mois et années à définitive

La majorité des patients obtiennent une rémission et l'objectif de cette phase est le retour à la vie familiale, sociale et éventuellement professionnelle que le patient avait avant sa maladie. La récupération du handicap peut-être plus longue que la rémission tumorale et le patient a besoin de toutes les compétences pluridisciplinaires de soins de support pour cet objectif.

#### 4. La rechute:

Une rechute peut survenir précocement (pendant le traitement initial) mais aussi tardivement parfois plusieurs années après l'arrêt de la chimiothérapie. Il faut alors reprendre une chimiothérapie dite « de seconde ligne ». Quand les patients ont répondu de manière prolongée à la chimiothérapie initiale, on peut reprendre la même chimiothérapie comprenant du MTX selon les mêmes modalités. Sinon on propose d'autres protocoles comprenant habituellement des cycles mensuels pour une durée habituelle de 6 mois ou plus.

L'objectif est d'obtenir à nouveau une rémission complète de la maladie. Cette phase est marquée par une plus grande incertitude quant à la réponse au traitement et au pronostic fonctionnel comme vital car elle n'est obtenue que dans 30 à 50% des cas. Ceci explique la difficulté à prévoir correctement le lieu de vie le plus adapté pour le patient à ce stade.

#### 5. L'échappement thérapeutique et la décision d'un traitement palliatif

Certains patients sont réfractaires aux traitements et une décision de se limiter à des soins palliatifs peut être prise en accord avec le patient et sa famille, compte tenu de l'échec thérapeutique et de la piètre qualité de vie attendue en cas de poursuite des traitements agressifs.

#### LES PROBLEMES RENCONTRES PAR NOTRE SERVICE

Ils surviennent au cours des trois périodes de la maladie.

- ➤ Pendant la phase de chimiothérapie d'induction, notre principale difficulté est de trouver des soins de suite susceptible d'accueillir les patients dans la semaine sans chimio (une semaine sur deux).
- ▶ Pendant la phase de chimiothérapie d'entretien, l'objectif est ici de permettre une surveillance post chimio (bilan sanguin hebdomadaire) avec rééducation courte durant l'intercure de 3-4 semaines pour permettre le retour rapide du malade à son domicile. Le terme de tumeur cérébrale agit comme un « épouvantail » et nos patients sont systématiquement refusés dans les centres de rééducation de qualité. Le patient souffrant de LCP obtient une rémission complète dans la majorité des cas et la maladie est potentiellement curable avec l'espoir de reprendre une autonomie et existence pratiquement normale.

#### > Pendant la phase de chimiothérapie de rechute :

La gestion est beaucoup plus délicate puisqu'elle est plus fondamentalement caractérisée par l'incertitude. De façon schématique, on peut considérer que 50-70% des patients vont se stabiliser ou se détériorer alors que 30-50 % des patients vont s'améliorer même si cette amélioration n'est que transitoire. A ce stade, la prise en charge des patients peut s'orienter vers deux types de structure :

- 1. Le retour à domicile : tout doit être fait pour que le patient puisse rentrer chez lui en mettant à sa disposition une équipe associant médecin traitant, infirmière, kinésithérapeute, assistante sociale, psychologue, ergothérapeute, orthophoniste parfois. Le lien avec le service est renforcé par l'intervention de l'infirmière référente en neuro-oncologie dont l'une des missions est le lien « ville-hôpital ». Les aides liées au handicap seront déclenchées pour assurer une prise en charge de qualité au domicile complétées éventuellement par une hospitalisation à domicile ou des passages de soignants libéraux.
- 2. Quand le patient ne peut pas retourner au domicile, ce qui est beaucoup plus souvent la conséquence d'un problème social que d'un problème médical, l'hospitalisation en centre d'intercure ou dans un hôpital de proximité devient nécessaire. Nos attentes sont alors les suivantes:

- Le centre doit être accueillant, conscient que la notion de qualité de vie prend dans le contexte présent toute son importance et motivé par cet objectif. Le patient doit pouvoir être vu quotidiennement par le médecin et l'équipe paramédicale qui doit être en mesure de prendre en charge des patients déficitaires et non ambulatoires. Ce centre doit être raisonnablement situé par rapport au domicile de la famille du patient.
- La gestion des traitements symptomatiques (adaptation des doses de corticoïdes, rarement des anti-épileptiques car la maladie se manifeste rarement par des crises, anticoagulants, anxiolytiques et neuroleptiques en cas d'agitation...) doit pouvoir être faite aisément et éventuellement quotidiennement.
- Les mesures de rééducation et d'orthophonie voire d'ergothérapie sont très utiles mais ne nécessitent pas une prise en charge intensive (par exemple 2 à 3 fois par semaine).

#### <u>Dans le cadre d'un partenariat avec ces structures notre service offre certaines possibilités</u>:

- Un médecin d'astreinte disponible 24/h/24h sur un téléphone portable quand un problème ne peut être résolu localement.
- Une collaboration avec une infirmière référente en neuro-oncologie connaissant le patient.
- Une collaboration de notre service social pour la prise en charge sociale.
- Un engagement en cas d'aggravation de reprendre le patient dans les 72 h.
- Assurer la formation des équipes de la clinique sur les différents aspects de la prise en charge des tumeurs cérébrales.
- ➤ La Phase de soins palliatifs est celle de l'accompagnement de fin de vie. Elle peut se passer au domicile du patient lorsqu'existe un environnement familial très structuré et une participation active du médecin traitant. Nos liens avec les unités de soins palliatifs sont en règle générale excellents. La seule difficulté étant celle d'un délai d'attente souvent long. Finalement, cet accompagnement peut être réalisé au sein même du service à condition qu'il soit décidé d'un commun accord avec les équipes médicales et paramédicales.

#### PRISE EN CHARGE SOCIALE DES PATIENTS

#### Véronique BUREAU

#### **Assistante Sociale**

Lors de la sortie d'hospitalisation nous mettons tout en œuvre pour réussir un retour à domicile dans de bonnes conditions avec l'accord du patient et de sa famille.

Grâce à la prise en charge de nos infirmiers référents, qui assurent la liaison « ville-hôpital » les patients, leur famille et le médecin traitent peuvent avoir un lien direct avec notre service soit pour répondre à leurs questionnements soit pour faire face à un événement imprévu, afin d'assurer, dans des conditions optimales, la continuité des soins.

Certains patients suivis pour un lymphome cérébral et qui présentent une perte d'autonomie d'emblée ne peuvent retourner au domicile entre deux cures de traitement surtout en début de traitement où les cures sont très proches.

Il n'est pas possible de mettre en place des aides à domicile devant s'interrompre une semaine sur deux notamment des auxiliaires de vie dont la gestion et le financement serait très compliqué.

Nous recherchons une clinique pouvant prendre en charge nos patients, et capable d'assurer plusieurs problématiques :

- Une alternance hôpital-clinique chaque semaine pour une semaine sur 4 mois.
  - > Une rééducation adaptée.
  - Un suivi post chimio-spécialisé.

#### Nos critères de recherche d'un établissement sont les suivants :

- Privilégier les liens familiaux en recherchant un lieu proche géographiquement de la famille.
- > Trouver un partenaire avec lequel nous avons des liens privilégiés de confiance et de réciprocité.
- Trouver un partenaire qui assure des soins de qualité dans un environnement le plus confortable possible pour nos patients.

#### Nos engagements sont les suivants :

- > Orienter des patients qui ont une prise en charge de sécurité sociale en cours de validité ainsi qu'une prise en charge de mutuelle.
- Ne pas orienter des patients présentant des problèmes sociaux trops complexes.
- > Reprendre le patient au plus vite, suivant nos propres contraintes de lits, dès qu'il pose un problème médical trop lourd pour votre établissement.
- Orienter éventuellement le patient en établissement de soins palliatifs si nécessaire.
- > Reprendre le patient quand le séjour se prolonge au-delà d'une période raisonnable afin de soulager les personnels de la clinique.
- Mettre à votre disposition des correspondants privilégiés pour répondre en temps réel à vos interrogations.
- ➤ Assurer la formation des équipes de votre établissement et collaborer à la prise en charge sociale.

#### LES PRINCIPALES COMPLICATIONS:

#### 1. Hypertension intracrânienne et/ou majoration progressive du déficit :

Les corticoïdes les plus couramment utilisés sont le médrol®, le cortancyl®, et le solupred ® ; ils sont efficaces sur l'œdème tumoral vasogénique à des doses d'1mg/kg/jour. Des doses beaucoup plus élevées (500 mg, 1 g de Solumédrol®) peuvent être utilisées en cas d'HIC sévère. Ils n'ont pas d'efficacité directe sur la tumeur (sauf lymphome).

Ils sont utilisés en cas d'hypertension intracrânienne ou d'aggravation majeure du déficit neurologique lié à l'œdème (aphasie, déficit moteur) :

#### Le patient n'est pas sous corticoïdes:

Introduction d'une dose conséquente, 80 mg de Médrol pendant 48 heures la prise unique le matin à évaluer en fonction des symptômes puis toujours envisager une diminution progressive lorsque la période aiguë est passée et à adopter en fonction des symptômes.

#### Le patient est déjà sous corticoïdes:

Augmenter la dose de façon conséquente (doubler) Ex : 32 mg → 64 mg.

En association avec un protecteur gastrique (par exemple mopral® 20 1/j), un apport de calcium en prévention de l'ostéoporose (ex: Cacit D3®), un apport de potassium (ex diffu k®) en fonction de la kaliémie.

#### 2. Les crises d'épilepsie :

Les antiépileptiques sont nécessaires chez les patients qui ont fait des crises, l'objectif étant d'obtenir un contrôle des crises satisfaisant avec le moins d'effets secondaires possible.

Une crise d'épilepsie dépasse rarement 3 à 5 minutes, cède souvent seul, et ne justifie une modification de traitement (augmentation des doses, bi-thérapie) qu'en cas d'augmentation de fréquence des crises et après avoir contrôlé le taux plasmatique des anti-épileptiques déjà prescrits.

1- <u>Monothérapie</u> à augmenter parfois jusqu'à dose maximale; si persistance des crises, relais avec un autre anti-épileptique éventuellement jusqu'à dose maximale si nécessaire.

Puis

- 2- Bithérapie, voire trithérapie si résistance :
  - **1 KEPPRA**® 500 mg à 3000 mg/j en deux prises P.O ou IV (Kepra se donne aussi en perfusion).

#### **2 DEPAKINE** ® 20 mg/kg/j.

Per os en deux prises.

Perfusion continue sur 24 h si le patient n'avale pas.

[Fractionnement en 4 perfusions d'une heure dans 250 cc de chlorure de sodium.

Bolus de 15mg/kg en 5 mn puis relais par perfusion continue 1mg/kg/h].

Attention à la prescription chez les femmes en âge de procréer (contraception).

- **3** URBANYL® entre 5 et 20 mg/j P.O en complément en attendant l'efficacité du médicament introduit ou de l'augmentation des doses d'anti-épileptiques.
- 4 TEGRETOL® entre 400 et 800 mg/j en deux prises/dosage plasmatique.
- **6 NEURONTIN**® 900 mg à 3600 mg/j en trois prises.
- **6** LAMICTAL : entre 200 et 500 mg/j (hors Dépakine).
- **⊘** VIMPAT: entre 200 et 600 mg/j.

L'efficacité ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement.

Si les crises s'enchaînent (état de mal), le rivotril est alors le médicament le plus adapté dans l'urgence, même s'il entraîne une somnolence importante.

• RIVOTRIL de 0.5 à 1 mg si nécessaire jusqu'à max 6x/j.

Monothérapie temporaire.

Association avec un autre anti-épileptique.

Intraveineuse lente.

#### 3. La neutropénie fébrile:

La majeure partie des patients que vous accueillez sont entre deux cures de chimiothérapie et peuvent présenter une baisse environ 15 jours après le traitement du taux de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes.

La surveillance habituelle est d'une prise de sang tous les 10 jours, sauf si les leucocytes sont inférieures à 1500, les neutrophiles inférieurs à 500 et les plaquettes inférieures à 75000, la surveillance se fera plus rapprochée à raison de 2 bilans par semaine au minimum.

Au cours d'une neutropénie, un état fébrile peut survenir, la conduite recommandée dans notre service est :

- Surveillance de la température régulière.
- Bilan sanguin (NFS, VS, CRP, IONO, hémocultures).
- Bilan urinaire (ECBU).
- Examen clinique à la recherche d'une porte d'entrée (pneumopathie, infection urinaire, PAC...°.

- Prescription d'une bi-thérapie antibiotique si possible après hémocultures :
  - CIFLOX 500 2 fois par jour pendant 7 jours.
  - AUGMENTIN 1 g 2 fois par jour pendant 7 jours (en cas d'allergie à la pénicilline, pas d'Augmentin).

#### N'hésitez pas à contacter le médecin ou l'infirmière référent de notre service pour vous aider dans la prise en charge de ces complications.

Vous serez peut être amenés à rencontrer des patients en cours de traitement par des facteurs de croissance comme :

- Le G-CSF, que nous prescrivons afin de diminuer la période de neutropénie. Ils sont prescrits en sous cutanée, une fois par jour, pendant plusieurs jours (NEUPOGEN®, GRANOCYTE®) ou en injection unique (NEULASTA®).
   Ne l'arrêter qu'en cas d'hyperleucocytose supérieure à 40 000/mm³.
- Les Erythropoïétine facteur de croissance hématopoïétique peuvent être utilisés lorsque l'hémoglobine est inférieure à 11 g/l, à raison d'une injection S.C par semaine (EPREX®, NEORECORMON®) ou à raison de 3 injections sous-cutanées à 21 jours d'intervalles (ARANESP®).

Ces médicaments coûteux sont pris en charge en totalité par notre service, et leur prescription est gérée par nos médecins.

N'hésitez pas à les contacter pour un complément d'information.

#### 4. La lymphopénie:

Bactrim faible 400 mg/j utilisé systématiquement si les lymphocytes sont inférieurs à 1000 en association avec lederfoline 25 mg/semaine.

#### 5. L'hémorragie:

Une hémorragie doit être suspectée en cas de :

- a- Pétéchies, purpura.
- b- Hématurie macroscopique.
- c- Tout autre saignement extériorisé.

Le risque hémorragique étant lié à la profondeur de la thrombopénie, nous réalisons une transfusion prophylactique en règle à un seuil  $\leq 20~000/\text{mm}^3$ .

Des transfusions peuvent être néanmoins nécessaires à un taux plaquettaire plus élevé en cas de signes hémorragiques, de fièvre élevée, d'hyper leucocytose, de chute rapide du taux plaquettaire, ou de troubles de la coagulation.

#### 6. La phlébite:

C'est une complication fréquente chez les patients atteints de tumeurs cérébrales, elle est à prévenir systématiquement chez les patients à mobilité réduite, par une injection quotidienne d'anti-coagulant à dose prophylactique (par exemple fraxiparine® ou Lovenox® sous cutanée).

Elle est à rechercher chez les patients se plaignant de douleur, rougeur, chaleur et œdème unilatéral d'un membre inférieur par la réalisation d'un doppler veineux des membres inférieurs. Elle sera traitée rapidement par des anti-coagulants à dose curative d'abord par voie sous-cutanée.

La phlébite est parfois révélée par une embolie pulmonaire qui doit être systématiquement suspectée devant toute douleur thoracique et/ou détresse respiratoire chez un patient souffrant de tumeur cérébrale. Elle nécessite des soins urgents.

#### 7. La mycose buccale:

Prendre 4 à 6 bains de bouche par jour avec :

**SERUM** bicarbonate 1,4 % 50 cc

FUNGIZONE suspension orale 1/3 flacon

GIVALEX 10 cc

En cas de mycose importante:

TRIFLUCAN 500 mg/j à diminuer progressivement tous les 7 jours.

#### 8. Les nausées et vomissements retardés :

Ils débutent le lendemain de la cure de chimiothérapie et sont traités dans notre service de façon préventive par du Zophren® ou Kytril® s'ils surviennent malgré tout on peut compléter par :

- **VOGALENE® lyoc** 1 cp sub-linguale 15 à 20 mn avant les repas. Maximum 8/j pendant au moins 3 jours.
- **MEDROL** ®16 mg 1 cp matin et midi à prendre au cours des repas pendant 3 à 5 jours (pour les patients qui n'ont pas de corticoïdes).

#### 9. Toxicité rénale :

Elle peut être induite par le Méthotrexate pour lequel il est important de respecter pré et post hydratation. Le taux de créatinine est également à contrôler. ECBU de contrôle à prévoir en intercures.

#### **COORDONNEES DE VOS CORRESPONDANTS**

Chef de Service	Secrétariat	Adresse e-mail	
Pr. Khe HOANG XUAN	01 42 16 03 81	khe.hoang-xuan@aphp.fr	

Cadre de Santé	Ligne Directe	Adresse e-mail
Sylvie LEBESGUE	01 42 16 04 05	sylvie.lebesgue@aphp.fr

Infirmiers référents HDJ	Ligne Directe	Adresse e-mail
Mylène RAVIN	06 20 14 87 66	mylène.ravin@aphp.fr
Marie Dominique CANTAL DUPART	06 19 31 67 32	marie-dominique.cantal-dupart@aphp.fr

#### **Salle CLOVIS VINCENT - SICARD**

Cadre de Santé	Ligne Directe	Adresse e-mail	
Catherine FRELIN	01 84 82 72 65	catherine.frelin@aphp.fr	

Secrétaires hospitalières	Ligne Directe	Fax	
Deborah BENSOUSSAN	01 42 16 04 06	01 42 16 06 14	
Fabienne FAVROT	01 42 16 03 99	01 42 16 06 14	

Offre de soins : 01 42 16 04 07 pour joindre le médecin d'astreinte 24 h 24.

#### **SERVICE SOCIAL**

Assistante sociale	Ligne Directe	Fax	Adresse e-mail
Véronique BUREAU	01 42 16 04 16	01 42 16 06 16	veronique.bureau@aphp.fr
Secrétaire Sociale	Ligne Directe	Fax	Adresse e-mail
Christelle DACQUAY	01 42 16 04 15	01 42 16 06 16	christelle.dacquay@aphp.fr

#### **PSYCHOLOGUES**

Psychologue	Ligne Directe	Adresse e-mail
Nathalie JOUNIAUX- DLEBEZ	01 42 16 04 32	Nathalie.jouniaux-delbez@aphp.fr
Margaux MENTEC	01 42 16 03 92	margaux.mentec@aphp.fr
Neuropsychologue	Ligne Directe	Adresse e-mail
Daniel DELGADILLO	01 42 16 41 63	daniel.delgadillo@aphp.fr

#### **COORDONNEES DES MEDECINS**

Médecins	Secrétariat	Adresse e-mail
Dr. Agusti ALENTORN	Stéphanie GIRARD	agusti.alentorn@aphp.fr
Dr. Anna Luisa DI STEPHANO	01 42 16 41 60	anna-luisa.di-stephano@aphp.fr
Dr. Caroline HOUILLIER		caroline.houillier@aphp.fr
Dr. Ludovic NGUYEN		<u>Ludovic.nguyen@aphp.fr</u>
Dr. Marc SANSON	Muriel BUTON	marc.sanson@aphp.fr
Dr. Caroline DEHAIS	01 42 16 04 35	caroline.dehais@aphp.fr
Dr. Dimitri PSIMARAS		dimitri.psimaras@aphp.fr
Pr. Khe HOANG XUAN	Eliane FUSCO	khe.hoang-xuan@aphp.fr
Dr. Florence LAIGLE DONADEY	01 42 16 03 81	florence.laigle-donadey@aphp.fr
Pr. Jean Yves DELATTRE	Marie Claude BARTHOD	jean-yves.delattre@aphp.fr
Dr. Ahmed IDBAIH	01 42 16 03 85	ahmed.idbaih@aphp.fr
Dr. Eleonore BAYEN		eleonore.bayen@aphp.fr
Médecin MPR		

QUEL EST LE TRAITEMENT DE LA MALADIE? QUEL ACCOMPAGNEMENT PAR LE RÉSEAU? QU'EST GE QU'UN LYMPHOME LPSNC?

Guide d'information à l'usage des patients et de leurs familles

LYMPHOMES OCULO-CÉRÉBRAUX POUR LA PRISE EN CHARGE DES

# TABLE DES MATIÈRES

- LYMPHOME PRIMITIF DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	
U'EST GE QU'UN LYMPHOME ?	
U'EST GE QU'UN LYMPHOME PRIMITIF DU SYSTÈME NERVEUX GENTRAL (LPSNG) ? 3	
UELLE EST LA GAUSE DE LA MALADIE ?	
OMMENT LA MALADIE SE MANIFESTE-T-ELLE?	
OMMENT FAIT-ON LE DIAGNOSTIC ?	
E BILAN D'EXTENSION 5	
U'EST GE QU'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE ?	
UEL EST LE TRAITEMENT DE LA MALADIE ?	
(UELLE EST L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE AVEC LE TRAITEMENT ?7	
- LE RESEAU LOC	
UELLE EST L'ORIGINE DU RÉSEAU ?	
(UELLE EST L'ORGANISATION DU RÉSEAU ?	
ES MISSIONS DU RÉSEAU : AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS9	
ES MISSIONS DU RÉSEAU : DÉVELOPPER LA RECHERCHE10	

# 1- LYMPHOME PRIMITIF DU SYSTEME NERVEUX GENTRAL

# QU'EST CE QU'UN LYMPHOME?

Les lymphomes sont des tumeurs malignes qui se développent à partir des lymphocytes, cellules sanguines qui constituent un sous-groupe de globules blancs.

Il existe deux grands types de lymphomes, les lymphomes de Hodgkin, qui constituent un groupe à part, et les lymphomes non hodgkiniens.

Les lymphomes non hodgkiniens sont eux-mêmes divisés en de nombreux sous-types, de gravité très variable. Ils peuvent se développer dans beaucoup d'organes. On peut, par exemple, les retrouver dans les ganglions lymphatiques, dans la moelle osseuse ou encore, dans le foie ou dans la rate.

Pour plus d'informations sur les lymphomes non-hodgkiniens : www.francelymphomeespoir.fr télécharger la brochure Lymphomes LNH dans Infos Lymphomes / Documentations

### QU'EST CE QU'UN LYMPHOME PRIMITIF DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (LPSNG) ?

La localisation au niveau du système nerveux central (qui comprend le cerveau, la moelle épinière, les enveloppes méningées et les yeux) est beaucoup plus rare.

Dans ce cas-là, il n'y a le plus souvent pas de localisation de la maladie en dehors du système nerveux central, ce qui définit le lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC).

C'est le cerveau qui est alors le plus souvent atteint.

Il s'agit d'une pathologie rare, qui ne représente que 2% des lymphomes non hodgkiniens et 5% des tumeurs cérébrales primitives, soit environ 300 nouveaux cas par an en France.

# QUELLE EST LA CAUSE DE LA MALADIE ?

Dans la grande majorité des cas, on ne connaît pas la cause de la maladie. On sait que sa survenue peut être favorisée par l'existence d'un déficit de l'immunité, quelle qu'en soit l'origine : infection par le virus du VIH, maladie de l'immunité ou prise au long cours d'un traitement immunosuppresseur pour une autre pathologie (ex : médicaments anti-rejet chez les patients porteurs d'une greffe d'organe).

Actuellement, la majorité des LPSNC survient cependant chez des patients n'ayant aucun déficit immunitaire.

La maladie n'est ni héréditaire, ni transmissible.

## COMMENT LA MALADIE SE Manifeste-t-elle?

La maladie peut survenir à tout âge, le pic de fréquence étant autour de 65 ans.

Les symptômes se développent généralement de façon rapidement progressive sur quelques jours à quelques semaines.

Ils sont variables, ne sont en rien spécifiques du lymphome et peuvent être présents dans beaucoup d'autres pathologies:

- maux de tête avec nausées,
- troubles intellectuels ou de la parole,
- faiblesse musculaire,
- troubles de la marche et de l'équilibre,
- crises d'épilepsie.

### COMMENT FAIT-ON LE DIAGNOSTIC ?

Le bilan diagnostique comprend des examens neurologiques et ophtalmologiques complets, ainsi que des examens complémentaires tels que l'IRM

cérébrale (fig 1) ou la ponction lombaire.

L'IRM cérébrale peut orienter vers l'hypothèse d'un lymphome, mais ne permet en aucun cas d'affirmer le diagnostic car d'autres pathologies, tumorales ou non, peuvent parfois avoir le même aspect.

La confirmation diagnostique est le plus souvent obtenue par une biopsie cérébrale: prélèvement chirurgical réalisé par un neurochirurgien au niveau de la zone malade dans le cerveau, puis analysé au microscope par un médecin spécialisé, un anatomo-pathologiste.

En cas d'atteinte oculaire isolée ou associée à une atteinte cérébrale, le diagnostic de lymphome peut être porté par un prélèvement au niveau du corps vitré de l'œil appelé vitrectomie.

La réalisation et l'interprétation de ce bilan diagnostique peuvent être complexes et nécessiter une expertise particulière.

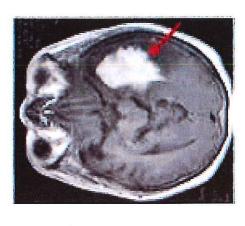


fig 1 : IRM cérébrale : lymphome cérébral primitif avant traitement

# E BILAN D'EXTENSION

Une fois le diagnostic affirmé, il est nécessaire de faire différents examens appelés « bilan d'extension » pour vérifier que le lymphome est localisé uniquement au niveau du système nerveux central.

Ce bilan est important car il permet d'adapter le traitement, mais il est parfois retardé ou allégé lorsque l'état clinique du patient nécessite la mise en place urgente d'un traitement.

# QUEL EST LE TRAITEMENT DE LA MALADIE?

Le traitement repose sur une chimiothérapie à base de méthotrexate à fortes doses, médicament très actif sur les cellules lymphomateuses et pénétrant très bien dans le système nerveux central.

Cette chimiothérapie s'administre sous forme de perfusions intraveineuses et nécessite des hospitalisations répétées.

Chez les sujets jeunes, elle est susceptible d'être complétée par de la radiothérapie ou par une chimiothérapie intensive. Dans certains cas particuliers, des traitements par injection locale peuvent être proposés (chimiothérapie intrathécale par ponction lombaire ou par un réservoir intraventriculaire ou chimiothérapie intraoculaire).

Les traitements durent plusieurs mois. Ils sont contraignants et exposent à un risque non négligeable d'effets secondaires.

# QU'EST CE QU'UN ESSAI THÉRAPEUTIQUE ?

Les essais thérapeutiques visent, dans un cadre de recherche, à tester de nouveaux traitements ou de nouvelles combinaisons de traitement ou à comparer plusieurs modalités de traitement afin de déterminer laquelle est la plus efficace ou la mieux tolérée.

Ils sont proposés à certains patients en fonction de critères très précis (diagnostic, âge, symptômes, traitements déjà reçus etc...) et ne sont accessibles que dans certains

L'intérêt pour les patients est de pouvoir bénéficier de traitements innovants tout en participant à l'avancée de la recherche. Les patients sont complètement libres d'accepter ou non la participation à l'essai proposé

Dans le cadre des lymphomes oculo-cérébraux, plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours en France et pourront peut-être vous être proposés. Ils doivent donc être gérés par des équipes expérimentées.

corticoides, traitements antiantalgiques, physique ou intellectuelle par traitements différents rééducation symptomatiques être nécessaires ces de anxiolytiques, épileptiques, traitements spécifiques, côté peuvent exemple. Les étapes successives de la prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessitent une collaboration particulièrement pluri-disciplinaire entre différents experts:

- le neurologue,
- l'ophtalmologue,
- le radiologue,
- le neurochirurgien,
- l'anatomo-pathologiste,
- le biologiste,
- l'hématologue,
- le radiothérapeute,

et sur le plan paramédical,

le kinésithérapeute,

- l'ergothérapeute,
- le neuropsychologue,
- l'orthophoniste,
- le psychologue
- et l'assistante sociale.

# QUELLE EST L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE AVEC LE TRAITEMENT ?

Le lymphome cérébral est une maladie grave, mais habituellement très sensible aux traitements, et potentiellement curable.

La chimiothérapie permet souvent une amélioration importante et assez rapide des

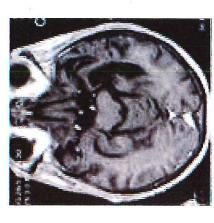


fig 2 : IRM cérébrale : lymphome cérébral primitif rémission complète après traitement

symptômes. Ensuite, l'objectif du traitement est la mise en « rémission complète » de la maladie. », c'est-à-dire la disparition de tout signe de tumeur active (ffg2).

Une fois la rémission complète obtenue, une surveillance est nécessaire pendant plusieurs années, initialement de façon rapprochée, afin de dépister d'éventuelles rechutes, puis

progressivement plus espacée au fur et à mesure que les bilans s'avèrent rassurants. Cette surveillance permet également de prendre en charge les symptômes en rapport avec d'éventuelles séquelles liées à la maladie ou au traitement.

# 2- LE RESEAU LOC

### QUELLE EST L'ORIGINE DU RÉSEAU ?

Un des objectifs du Plan Cancer 2009-2013 était de « développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares », notamment en facilitant la création de réseaux nationaux, avec pour objectifs principaux de permettre une prise en charge de qualité pour tous et de développer la recherche.

L'Institut National du Cancer (INCa), après plusieurs appels à projet, finance ainsi à ce jour 23 réseaux experts de prise en charge de tumeurs rares en France, dont un concernant les lymphomes primitifs du système nerveux central ou Lymphomes Oculo-Cérébraux, le réseau LOC, créé début 2011.

# QUELLE EST L'ORGANISATION I RÉSEAU ?

Le réseau s'articule autour d'un centre expert national en lle de France, sur deux sites, l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et l'hôpital René Huguenin-Institut Curie à Saint Cloud, et de 20 centres experts régionaux répartis dans toute la France

Chaque centre expert est coordonné par un médecin responsable qui a une expertise particulière dans la prise en charge de la maladie.

### LES MISSIONS DU RÉSEAU : Améliorer la prise en charge des patients

L'objectif premier du réseau LOC est de permettre à tout patient souffrant de LPSNC de bénéficier d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale, quel que soit son lieu de résidence sur le territoire.

Afin de répondre à cette mission, les centres experts régionaux

la prise en charge complète des patients qui le une activité de conseil et de C'est le rôle des Réunions de souhaitent, et d'autre part avoir recours pour les patients qui souhaitent être pris en charge Concertation Pluridisciplinaire (RCP) régionales, qui ont lieu en au cours desquelles le médecin dans leur hôpital de proximité. général une fois par semaine, et clinicien qui s'occupe du patient peut demander l'avis collégial doivent pouvoir d'une de ses collègues spécialisés. assurer

Une RCP estégalementorganisée au niveau national, deux fois par mois, pour discuter des dossiers posant des problèmes diagnostiques outhérapeutiques particulièrement délicats.

Pour guider les décisions, les experts nationaux ont rédigés des « référentiels de prise en charge », recommandations de bonne pratique se basant sur toutes les données scientifiques existant dans les lymphomes

oculo-cérébraux.

Le réseau expert participe également à la formation des personnels de santé sur la pathologie et à la diffusion d'une meilleure information sur la maladie à destination des patients et de leurs familles, notamment grâce au partenariat avec plusieurs associations de patients.

# LES MISSIONS DU RÉSEAU : Développer la recherche

Dans cette optique, une des étapes-clef a été la création d'une base de données nationale informatisée, qui permet de recenser tous les nouveaux cas de patients atteints de lymphomes oculo-cérébraux primitifs en France et de collecter, après information et consentement écrit des patients, différentes informations sur la maladie (mode de révélation, traitement, évolution par exemple).

connaissance de ces tumeurs, il est par ailleurs prévu, dans conserver de façon systématique d'autres tissus (corps vitré de collections ou « banques » de de tumeur et éventuellement accord. Sont ainsi créées des dans un cadre de recherche des patients qui ont donné leur tissus, qui peuvent ensuite servir pour des analyses génétiques et l'œil, liquide céphalo-rachidien) progresser dans des échantillons de sang le cadre du réseau LOC, moléculaires. Afin de

Un autre objectif important du réseau LOC est de pouvoir thérapeutiques ou de permettre auxhôpitauxfrançais de participer à des essais thérapeutiques Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours en été lancés depuis 2011 et la création du réseau a largement lymphomes oculo-cérébraux. France. Quatre d'entre eux ont contribué à leur mise en place. dans des internationaux développer

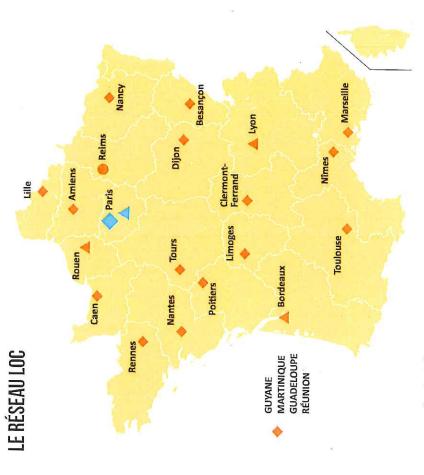


fig 3 : Réseau LOC : répartition des centres experts régionaux

# INTERÉGIONS ET COORDINATEURS

Alsace-Lorraine L.Taillandier	7
Aquitaine P. Soubeyran	2
Auvergne	~
Bourgogne O. Casasnovas	8
Bretagne T. Lamy	7
Centre P. Colombat	Ь
Champagne-Ardennes P. Colin	م
Franche-Comté E. Deconinck	P
lle de France & DOM C. Soussain &	9
K. Hoang-Xuan	R
Languedoc-Roussillon C. Campello	

Limousin A. Jaccard	þ
Midi-Pyrénées A. Benouaich-Am	aich-An
Nord-Pas de Calais F. Morschauser	nauser
Basse Normandie O. Reman	1
Haute Normandie F. Jardin	
Pays de Loire T. Gastinne	16
Picardie G. Damaj	
PACA - Corse 0. Chinot	× 20000000
Rhône-Alpes H. Ghesquières	uières



# LIVRET D'ACCUEIL LYMPHOME REALISE

PAR:

- \* VÉRONIQUE BUREAU ASSISTANTE SOCIALE
- SECRETAIRE SOCIALE