



**Haematology Nurses and
Healthcare Professionals (HNHCP)**

**Le lymphome chez l'adulte:
une ressource destinée aux
professionnels de santé**

Cher/chère confrère,

C'est avec grand plaisir que nous vous présentons le groupe «Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – Le lymphome chez l'adulte: une ressource destinée aux professionnels de santé».

Une équipe composée d'infirmiers(-ières) spécialisé(e)s dans le domaine de l'hématologie/de l'oncologie, d'hématologues et de représentants de patients qui ont collaboré à l'élaboration de ce programme d'apprentissage consacré au lymphome.

Ce programme aborde des thématiques liées à l'approche de l'équipe multidisciplinaire en matière de prise en charge des patients atteints d'un lymphome et de leurs proches. Les infirmières, les autres professionnels paramédicaux et les associations de patients jouent un rôle essentiel dans ce processus, et le groupe HNHCP est heureux de vous présenter les informations les plus récentes et les dernières recommandations permettant de répondre à la gestion unique à long terme des besoins des patients tout au long de leur maladie.

Le programme d'apprentissage sur les lymphomes a pu voir le jour grâce à une bourse d'études octroyée par Celgene/Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland et Takeda Pharma AG.

Au nom du Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) et du corps professoral qui a travaillé sur ce projet, nous espérons que ce programme d'apprentissage sur les lymphomes vous sera utile dans vos soins aux patients atteints d'un lymphome.

Sincères salutations,

Erik Aerts

Président

Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals

Le Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals tient à remercier les personnes suivantes pour leur travail de révision et leur contribution à ce programme de formation.

Corps enseignant:

Erik Aerts (Zurich, Suisse)

Sarah Liptrott (Milan, Italie)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, Irlande)

Anna Sureda (Barcelona, Espagne)

Liz O'Connell (Dublin, Irlande)

Carol Krcmar (Allemagne)

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

Rosmarie Pfau - Lymphoma Coalition et représentante des patients

L'achèvement de ce programme de formation sur les lymphomes dans les délais impartis n'aurait pas été possible sans la contribution rédactionnelle de Carol Krcmar (rédactrice médicale).

Le Groupe Haematology Nurses and Healthcare Professionals tient à remercier les personnes suivantes pour leur travail de révision et leur contribution à cette brochure:

Laura Croan (Belfast, Irlande du Nord)

Le lymphome chez l'adulte: Une ressource pour les professionnels de santé est également disponible en ligne sur le site www.hemcare.org

Date de préparation: 04/2021

Copyright© 2021 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tous droits réservés



Table des matières

Avant-propos	3
Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte	7
Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement	21
Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement	33
Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome	47
Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières	65
Glossaire des termes	79
Ressources	83

En bref:

Les lymphomes se caractérisent par une production et une croissance incontrôlées de lymphocytes (B ou T) qui prolifèrent fréquemment vers les ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse, le sang et d'autres organes.

Les principales fonctions du système lymphatique sont:

- La production de cellules immunitaires (telles que lymphocytes, monocytes et cellules productrices d'anticorps, appelées cellules plasmiques);
- L'élimination du liquide interstitiel des tissus;
- L'absorption et le transport des acides gras et des graisses sous forme de chyle à partir du système digestif.

Lors de la régulation active de la réponse immunitaire, les vaisseaux lymphatiques régulent l'entrée et la migration des cellules immunitaires dans le système lymphatique. Lors de la régulation inactive de la réponse immunitaire, le système lymphatique module la vitesse à laquelle les antigènes et les cellules sont fournies aux ganglions lymphatiques régionaux en régulant le flux lymphatique.

Une biopsie d'un ganglion lymphatique touché ou le prélèvement d'un échantillon de la tumeur est la méthode privilégiée pour poser un diagnostic définitif de lymphome.

La tomographie par émission de positons (TEP) associée à la tomodensitométrie (TDM) est la technique d'imagerie préférée pour évaluer le stade et la réponse dans les lymphomes.

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

A. Définition des lymphomes

B. Aperçu du système lymphatique

1. Fonction

2. Les composants du système lymphatique

i. La lymphe

ii. Les ganglions lymphatiques

iii. Les vaisseaux lymphatiques

iv. Les canaux collecteurs

v. Les nœuds lymphatiques

vi. La moelle osseuse

vii. L'appendice

3. Les troubles du système lymphatique

C. Le rôle du système lymphatique dans le système immunitaire

D. Aperçu des différents types de lymphomes

E. Évaluation initiale du lymphome

1. Diagnostic

i. Évaluation du ganglion lymphatique

ii. Évaluation de la moelle osseuse

iii. Analyses biologiques

iv. Radiographie

2. Évaluation du patient

3. Techniques utilisées pour la stadification du lymphome

i. Schémas de stadification

ii. Évaluation de la masse tumorale

iii. Évaluation de l'atteinte des organes

iv. Évaluation de l'atteinte médullaire

4. Stratification des risques

F. Critères de réponse tumorale du lymphome

G. Conseils en matière de fécondité et de grossesse

Références

Définition des lymphomes

Le lymphome est l'hémopathie maligne la plus courante. Les deux principaux types de lymphomes sont le lymphome non hodgkinien (LNH) et le lymphome hodgkinien (LH), également connu sous le nom de maladie de Hodgkin. Les lymphomes se caractérisent par une production et une croissance incontrôlées de lymphocytes B et T. Ce type de lymphocytes cancéreux se propagent fréquemment aux ganglions lymphatiques, à la rate, à la moelle osseuse, au sang et à d'autres organes.

Étant donné la présence de tissu lymphatique dans de nombreuses parties du corps, le lymphome peut prendre naissance quasiment à tout endroit dans le corps. Il peut se développer dans un seul ganglion lymphatique, un groupe de ganglions lymphatiques, ou dans d'autres parties du système lymphatique, telles que la rate, la moelle osseuse ou d'autres sites extra-ganglionnaires.

Aperçu du système lymphatique

Fonction

Du plasma, ainsi que certains globules blancs, quittent régulièrement les capillaires pour se rendre dans l'espace interstitiel. La majeure partie du liquide, environ 17 litres sur un total de 20 litres, et de ses constituants est reprise par des cellules tissulaires ou réabsorbée dans le système vasculaire, en fonction de l'équilibre des pressions hydrostatiques et oncotiques. Cependant, une partie du liquide, ainsi que certaines cellules et débris cellulaires (p. ex., des débris provenant de la réponse immunitaire à une infection locale, un cancer, une inflammation) pénètrent dans le système lymphatique. Ce liquide est la lymphe.

Comme le système vasculaire, le système lymphatique se compose de nombreux vaisseaux à parois minces qui transportent le liquide à travers le corps. Des vaisseaux lymphatiques plus petits se vident dans des vaisseaux plus grands qui se déversent finalement dans le système veineux central via le canal thoracique ou le canal lymphatique droit. Les valves facilitent la circulation de la lymphe dans une seule direction (vers le cœur). Contrairement au système vasculaire, dans lequel le sang pompé par le cœur permet d'être propulsé dans tout l'organisme, la lymphe circule, quant à elle, grâce à la pression générée lors des contractions musculaires.

Avant de pénétrer dans le système veineux central, la lymphe traverse les ganglions lymphatiques, qui filtrent le matériel cellulaire et les particules étrangères. Pendant le processus de filtration, les lymphocytes contenus dans les ganglions lymphatiques répondent aux antigènes. Cette réponse immunitaire entraîne une prolifération cellulaire qui peut provoquer une augmentation du volume des ganglions. Les micro-organismes pathogènes transportés dans le liquide lymphatique peuvent infecter directement les ganglions, provoquant ainsi une lymphadénite. Des

cellules cancéreuses peuvent être présentes dans les ganglions et y proliférer. De plus, pour éliminer le liquide interstitiel des tissus, le système lymphatique:

- Absorbe et transporte également des acides gras et des graisses sous forme de chyle à partir du système digestif;
- Produit également de cellules immunitaires (telles que, lymphocytes, monocytes et cellules productrices d'anticorps, appelées cellules plasmiques).

La fonction lymphatique est très variable et modulée par de nombreux facteurs, notamment l'inflammation chronique, les tumeurs et les stimuli externes, tels qu'une radiothérapie, l'âge, l'obésité et le dysfonctionnement métabolique (Kataru 2019).

Les composants du système lymphatique

Les composants du système lymphatique sont les suivants: la lymphe, les ganglions lymphatiques, les vaisseaux lymphatiques, les canaux collecteurs, la rate, le thymus, les amygdales et les végétations adénoïdes, la moelle osseuse, les plaques de Peyer et l'appendice.

La lymphe

La lymphe, également appelée liquide lymphatique, est un ensemble de liquide supplémentaire qui s'écoule des cellules et des tissus dans tout le corps, et d'autres substances, qui comprennent des protéines, des minéraux, des graisses, des nutriments, des cellules lésées, les cellules cancéreuses et les corps étrangers (p. ex. bactéries, virus). La lymphe transporte des cellules permettant à l'organisme de lutter contre les infections, comme les lymphocytes.

Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques se présentent sous forme de haricots et sont classés comme étant soit superficiels, soit situés en profondeur. Les ganglions superficiels se situent juste sous la peau et sont présents dans tout le corps. Il existe des amas de ganglions lymphatiques dans le cou, les aisselles et l'aîne. Des ganglions de plus petite taille (< 1 cm) sont palpables dans ces zones chez des personnes en bonne santé. Les ganglions lymphatiques profonds sont ceux situés dans la cavité abdominale ou thoracique.

Il existe plusieurs centaines de ganglions lymphatiques dans le corps humain, principalement dans le thorax et l'abdomen, dont la concentration la plus élevée se situe dans les régions axillaires et inguinales (**figure 1**). Les ganglions lymphatiques ont pour fonction de surveiller et nettoyer la lymphe pendant qu'ils la filtrent. Les ganglions filtrent également et éliminent les cellules lésées et les cellules cancéreuses et produisent et stockent les lymphocytes et autres cellules du système immunitaire qui permettent de lutter contre et de détruire les bactéries et autres substances nocives. C'est pourquoi, les ganglions lymphatiques jouent un rôle fondamental dans le système immunitaire.

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Les vaisseaux lymphatiques

Ces vaisseaux se présentent sous forme de réseau de capillaires sanguins et comme un grand réseau de canaux situés dans tout le corps qui transporte la lymphe depuis les tissus vers le cœur. Les vaisseaux lymphatiques, qui fonctionnent de manière très similaire aux veines, recueillent et filtrent la lymphe lorsqu'elle se dirige vers des vaisseaux plus gros, que l'on nomme canaux collecteurs.

Les canaux collecteurs

Les vaisseaux lymphatiques viduent la lymphe dans les canaux lymphatiques droit et gauche. Ces canaux sont reliés à la veine sous-clavière, qui retourne la lymphe vers la circulation sanguine, permettant ainsi au corps de maintenir un volume sanguin et une pression sanguine normaux. Cela permet également d'empêcher l'apparition d'un œdème périphérique.

Les nœuds lymphatiques

Les amygdales et les végétations adénoïdes contiennent de nombreux lymphocytes B et T constituant une première ligne de défense contre des corps étrangers en piégeant les agents pathogènes présents dans la nourriture et l'air après leur entrée dans l'organisme.

Les plaques de Peyer sont des petits amas de tissu lymphatique situés dans les muqueuses qui tapissent l'intestin grêle. Les lymphocytes B et T situés dans les plaques de Peyer ont pour fonction de surveiller le contenu de la lumière intestinale afin de détecter la présence d'agents pathogènes. Dès qu'un agent pathogène est détecté, les lymphocytes B et T se propagent dans le corps et le prépare à lutter contre une éventuelle infection.

La rate est l'organe lymphatique le plus volumineux du corps humain. Il se situe dans le quadrant supérieur gauche de l'abdomen et mesure environ 10 cm de diamètre. Il se compose de tissu lymphatique (principalement

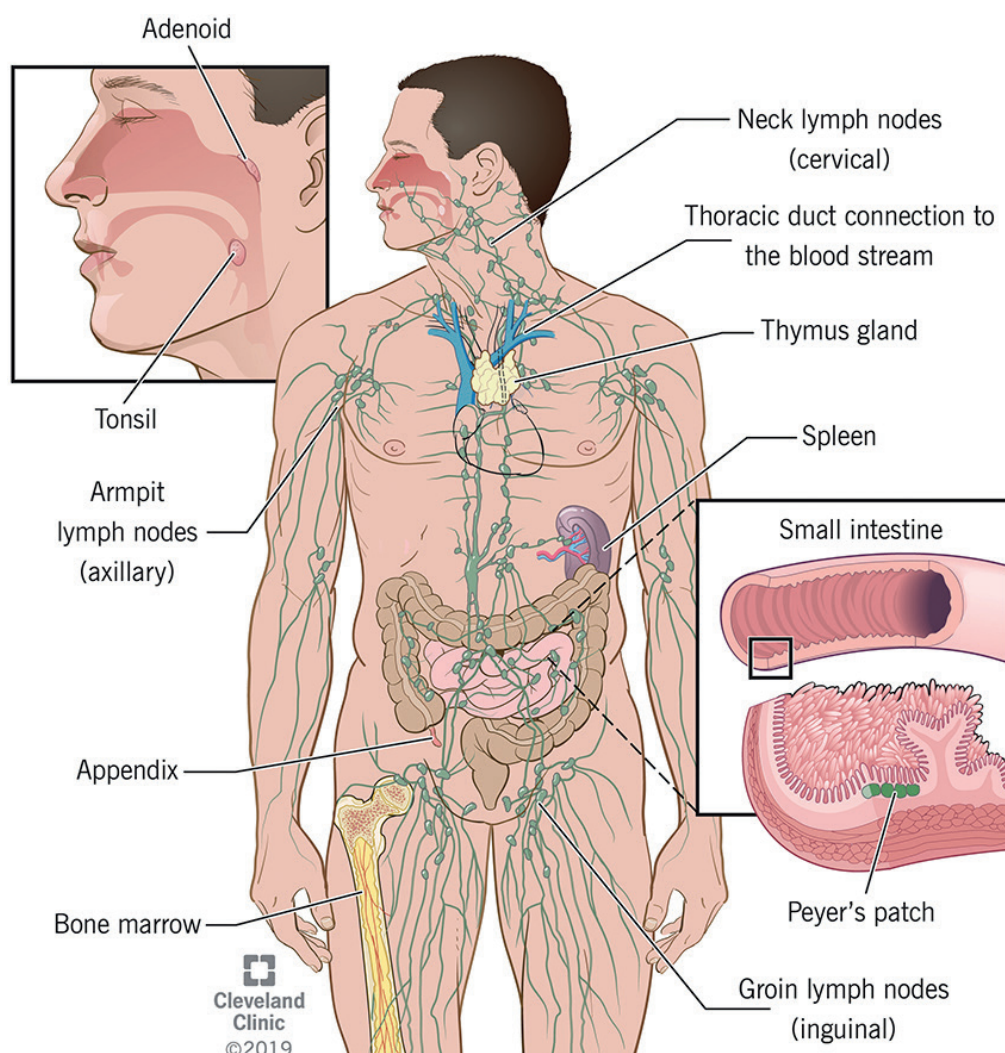


Figure 1. Le système lymphatique. Le système lymphatique représente un réseau de vaisseaux et de canaux lymphatiques qui réacheminent la lymphe dans la circulation sanguine afin de permettre que celle-ci recircule dans l'organisme. Le système lymphatique fait partie du système immunitaire. Source: Hôpital de Cleveland 2019.

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

de lymphocytes) appelé «pulpe blanche» et de sinus veineux remplis de sang et de cellules lymphatiques (lymphocyte et **macrophages**) appelés «pulpe rouge». La pulpe blanche se trouve à l'intérieur de la pulpe rouge entourant les artérioles et la rate. Elle se compose de tissu lymphatique et contient des lymphocytes B et T, ainsi que des **macrophages** pour lutter contre les infections. La pulpe rouge, qui constitue la majeure partie de la masse splénique, contient des tissus réticulaires dont les fibres filtrent des globules rouges «usés» ou endommagés qui circulent dans le sang. Les **macrophages** de la pulpe rouge digèrent et recyclent l'hémoglobine et les globules rouges qui ont été capturés. La pulpe rouge stocke également de nombreuses plaquettes qui sont libérées en réponse à une perte de sang. La rate filtre et stocke le sang et produit des globules blancs. Cet organe est le composant essentiel du système immunitaire.

Le thymus est un organe mou situé derrière le sternum. Bien que le thymus soit assez grand chez les nourrissons et les jeunes enfants, sa taille diminue après la puberté et est assez réduite chez l'adulte. Les lymphocytes T sont produits et mûrissent dans le thymus. Il sont libérés en réponse à une infection. Au moment de la puberté, le système immunitaire est mature et le rôle du thymus amoindri. Après la puberté, le thymus alors inactif est remplacé progressivement par du tissu adipeux.

La moelle osseuse

Tissu mou et spongieux présent dans certains os, tels que les os de la hanche et le sternum qui produit les globules rouges et les globules blancs, ainsi que les plaquettes.

L'appendice

L'appendice contient le tissu lymphoïde qui détruit les bactéries avant qu'elles ne franchissent la paroi intestinale pendant l'absorption. L'appendice peut jouer un rôle dans le stockage de bactéries dites «bonnes» et le repeuplement de l'intestin par ces bonnes bactéries après une infection.

Les troubles du système lymphatique

Tout échec du système vasculaire lymphatique pour collecter le liquide s'échappant de capillaires sanguins qui passe dans les espaces interstitiels des tissus, et pour réacheminer ce liquide (la lymphe) dans la circulation sanguine peut provoquer un lymphoedème (Cueni 2008). Dans les tumeurs solides, les cellules cancéreuses utilisent le système vasculaire lymphatique comme une voie permettant la prolifération de métastases.

Les troubles du système lymphatique incluent l'un ou plusieurs des phénomènes suivants:

Trouble	Issue
Obstruction	Elle peut entraîner l'accumulation de liquide lymphatique dans les tissus (lymphoedème) et apparaît fréquemment à la suite d'une intervention chirurgicale, d'une radiothérapie ou d'une blessure.

Trouble	Issue
Infection	Elle peut provoquer l'augmentation du volume des ganglions lymphatiques réactifs (lymphadénopathie) ou les ganglions eux-mêmes peuvent s'infecter (lymphadénite) par des organismes se propageant dans le système lymphatique à partir du site principal de l'infection. Il est possible de palper l'augmentation lorsque les ganglions mesurent généralement > 1 cm et lorsque ≥ 1 ganglion lymphatique est touché. La lymphadénopathie peut être localisée (elle survient dans 1 partie du corps) ou généralisée (elle survient dans ≥ 2 parties du corps). La lymphadénite est une lymphadénopathie accompagnée de douleurs et/ou de signes d'inflammation (p. ex. rougeurs, sensibilité de la peau au toucher).
Cancer	Certains types de cancer peuvent se métastaser aux ganglions lymphatiques locaux ou régionaux. Une forme rare de cancer, le lymphangiosarcome, se développe dans le système lymphatique.

Le rôle du système lymphatique dans le système immunitaire

Le système immunitaire représente la capacité des organismes pluricellulaires à repousser et à résister aux micro-organismes nuisibles. Les réponses non spécifiques sont la première ligne de défense de l'organisme, tandis que les réponses hautement spécifiques sont la seconde ligne de défense et sont adaptées à une menace individuelle.

La croyance populaire selon laquelle le rôle du système lymphatique dans le système immunitaire était qu'il jouait un rôle passif dans la régulation des réponses immunitaires lors du transport des bactéries, des antigènes étrangers, des particules, des **exosomes** et des cellules immunitaires vers les ganglions lymphatiques régionaux et les structures lymphoïdes (Kataru 2019). La régulation des réponses immunitaires s'effectue à plusieurs niveaux et est à la fois de nature active et passive. La régulation active de la réponse immunitaire par les vaisseaux lymphatiques inclut la régulation de l'entrée et la migration des cellules immunitaires dans le système lymphatique. La régulation inactive de la réponse immunitaire s'effectue lorsque le système lymphatique module la vitesse à laquelle les antigènes et les cellules sont fournies aux ganglions lymphatiques régionaux en régulant le tonus et le pompage des vaisseaux (Randolph 2017). Des données récentes suggèrent que les cellules endothéliales lymphatiques régulent les réponses immunitaires plus directement en modulant l'entrée des cellules immunitaires dans les capillaires lymphatiques, en présentant les antigènes sur les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité et en modulant les cellules présentant des antigènes (Kataru 2019).

Les cellules souches lymphoïdes proviennent de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes présentes dans la moelle osseuse. Les cellules souches lymphoïdes produisent les lymphocytes B et les lymphocytes T (**figure 2, tableau 1**).

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Cells of the Immune System

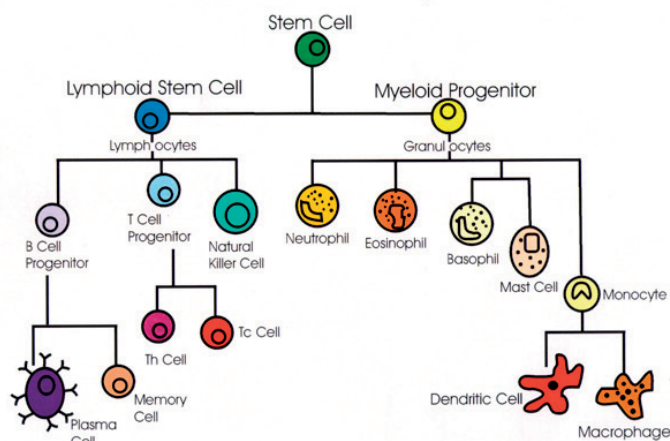


Figure 2. Les cellules du système immunitaire. Toutes les cellules proviennent d'une cellule souche pluripotente de la moelle osseuse. Les cellules souches lymphoïdes produisent des lymphocytes B et T et des cellules tueuses naturelles (NK).

Tableau 1: Caractéristiques des lymphocytes B et T et des cellules tueuses naturelles

Type de cellules	Origine	Fonction
Lymphocytes B	Ils arrivent à maturité dans la moelle osseuse; Ils participent à la réponse immunitaire humorale et sont des composants essentiels du système immunitaire adaptatif	Ils se transforment en cellules plasmiques; les cellules plasmiques produisent et sécrètent des anticorps après leur exposition à un antigène et présentent des antigènes aux lymphocytes T.
Lymphocytes T	Ils arrivent à maturité dans le thymus; Ils participent à la réponse immunitaire à médiation cellulaire et sont des composants du système immunitaire adaptatif	Ils sont subdivisés en lymphocytes T auxiliaires et lymphocytes T cytotoxiques; les lymphocytes T auxiliaires libèrent des cytokines afin de stimuler les défenses immunitaires dirigées contre un antigène spécifique; les lymphocytes T cytotoxiques présentent des récepteurs TCR à leurs surfaces qui éliminent les cellules virales lorsque le récepteur correspond à l'antigène viral.
Cellules tueuses naturelles (NK)	Elles se développent dans la moelle osseuse; elles sont des composantes du système immunitaire adaptatif;	Elles fournissent une réponse rapide aux cellules infectées par un virus et répondent aux cellules tumorales en déclenchant une réponse immunitaire adaptative; elles induisent une mort cellulaire par apoptose. Elles sont capables de réorganiser des cellules stressées en l'absence d'anticorps et de CMH tout en maintenant le niveau de tolérance à la normale, cellules saines.

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)
Données issues de publications de Noonan 2015; Warrington 2012

Aperçu des différents types de lymphomes

Un lymphome apparaît lors d'un changement dans un seul lymphocyte. Ces lymphocytes sont alors classés comme malins, car ils prolifèrent et vivent plus longtemps que la normale. Les cellules de lymphomes forment des masses, qui peuvent être présentes dans les ganglions lymphatiques ou dans d'autres parties du corps. Les lymphomes représentent l'hémopathie maligne la plus fréquente.

La classification des lymphomes selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comprend plus de 80 entités de néoplasmes lymphoïdes matures (lymphocytes B, lymphocytes T et lymphomes de Hodgkin), qui vont des formes indolentes ou à croissance lente à celles qui sont très agressives (de Leval 2020) (**tableau 2**). Les lymphomes peuvent toucher tout composant du système lymphatique. Généralement, les lymphomes se divisent en deux catégories: le lymphome hodgkinien (LH) et le lymphome non hodgkinien (LNH).

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Tableau 2. Aperçu des types de lymphomes sélectionnés

Type	Description
Lymphome de Hodgkin (LH)	Il apparaît fréquemment dans les ganglions lymphatiques et peut se propager via propagation contiguë d'un ganglion lymphatique à un autre ou à d'autres organes; ce type de lymphome est moins courant que le LNH. Il existe deux classifications principales du LH: Les LH classiques et les LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL)
LH classiques (LHC)*	Ils représentent environ 93 % des cas de LH; les sous-types comportent: le LHC scléro-nodulaire, le LHC à cellularité mixte, le LHC à prédominance lymphocytaire et le LHC avec déplétion lymphocytaire.
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL)	Sous-type rare de lymphome à lymphocytes B matures représentant environ 5 % des cas de LH. Il touche habituellement les jeunes hommes adultes. Il porte principalement sur les ganglions lymphatiques et est plus localisé lors du diagnostic. Il peut évoluer en lymphome diffus à grandes cellules B.
Lymphome non hodgkinien (LNH)	Un groupe constitué de plusieurs cancers étroitement liés, appelés néoplasmes lymphoïdes, présentant plus de 50 sous-types différents. Il existe deux grandes catégories de LNH: Les lymphomes à cellules B et les lymphomes à cellules T.
Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)*	Type de lymphome non hodgkinien (LNH) le plus courant. Il touche les lymphocytes B, il est de type agressif; il existe plusieurs sous-types qui se différencient par rapport à certaines caractéristiques.
Lymphome folliculaire	Environ un lymphome sur cinq diagnostiqué aux États-Unis est un lymphome folliculaire. Il se développe initialement dans les lymphocytes et sa fréquence d'apparition est plus élevée chez les personnes âgées. Sa croissance est généralement lente; le traitement de première intention est fréquemment l'observation vigilante.
Lymphome cutané à cellules B	Ce lymphome extra-ganglionnaire se développe sous la peau sans aucun signe de la maladie à la surface de la peau. Il représente d'~ 20 à 25 % de tous les lymphomes cutanés primitifs. Les lymphomes cutanés primitifs à cellules B surviennent lorsque des cellules de lymphome prennent naissance dans les lymphocytes B. Ce type de lymphome est souvent indolent. Il peut réapparaître sur de nouvelles zones de la peau, mais rarement dans d'autres systèmes d'organes. Particularités cliniques et histologiques très caractéristiques, comportement clinique, pronostic et traitement différents de ceux des formes de lymphome ganglionnaires.
Lymphome à cellules T	Il peut se développer dans les tissus lymphoïdes, tels que les ganglions lymphatiques et la rate, ou à l'extérieur des tissus lymphoïdes (c.-à-d. appareil digestif, foie, cavité nasale, peau).
Lymphome cutané à cellules T	L'une des formes de lymphome à cellules T les plus courantes; elle représente ~ 75 à 80 % de tous les lymphomes cutanés primitifs. Il touche le plus souvent la peau, mais peut aussi se retrouver dans le sang, les ganglions lymphatiques et d'autres organes. Particularités cliniques et histologiques très caractéristiques, comportement clinique, pronostic et traitement différents de ceux des formes de lymphomes ganglionnaires.
Lymphome T périphérique*	Groupe de lymphomes rare et à croissance rapide qui se développe à partir de lymphocytes T matures.
Lymphome de Burkitt	Type de LNH rare de forme agressive et apparaît le plus fréquemment chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Un LNH à cellules B indolent représente ~ 18 % des cas de LNH. Il prend naissance principalement dans le sang et dans la moelle osseuse, mais il peut parfois toucher les ganglions lymphatiques ou la rate. Le taux de globules blancs est élevé au moment de la consultation, mais absence de symptômes.
Lymphome à cellules du manteau	Forme agressive de lymphome, d'apparition rare. Rare cas de forme indolente lors de la consultation. Type de lymphome diagnostiqué le plus fréquemment à un stade avancé. Il apparaît dans ou touche généralement l'appareil digestif ou la moelle osseuse.
*Abordé en profondeur dans le programme de formation Swerdlow 2016; Willemze 2019	

Le lymphome non hodgkinien (LNH) est le septième cancer le plus fréquent apparaissant à la fois chez les hommes et les femmes et représente 4 % de tous les cancers aux États-Unis. En Europe, en 2012, les lymphomes représentaient environ 2,5 % de tous les décès dus au cancer (Lymphoma Coalition 2020) (**tableau 3**). Le LNH est bien plus fréquent

chez les adultes et les risques augmentent avec l'âge. Il est intéressant de noter que le nombre de personnes diagnostiquées avec le lymphome de Hodgkin (LH) a diminué régulièrement. Voir **module 2** et **module 3** pour obtenir plus de données précises, respectivement, sur les statistiques des LH et LNH.

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Tableau 3. Estimation du nombre de nouveaux cas et de décès dus à un lymphome (en milliers) en Europe en 2018

	Incidence			Mortalité		
	Cas, les deux sexes (% de tous les cancers)	Cas, Homme (% de tous les cancers)	Cas, Femmes (% de tous les cancers)	Cas, les deux sexes (% de tous les cancers)	Cas, Homme (% de tous les cancers)	Cas, Femmes (% de tous les cancers)
Lymphome hodgkinien	19.2 (0.5%)	10.5 (0.5%)	8.7 (0.5%)	4.3 (0.2%)	2.4 (0.2%)	1.9 (0.2%)
Lymphome non hodgkinien	115.1 (2.9%)	62.4 (3.0%)	52.7 (2.8%)	48.1 (2.5%)	26.3 (2.4%)	21.8 (2.6%)

Adapté de: Ferlay 2018

Évaluation initiale du lymphome

Diagnostic

Le diagnostic de lymphome qui dépend de la morphologie, de l'**immunohistochimie** et de la **cytométrie en flux**, doit être révisé par un pathologiste spécialisé en hématologie et/ou en maladies prolifératives. Des études moléculaires sont nécessaires pour classer de manière précise les lymphomes. Les indices de pronostic, le profilage moléculaire et des examens d'imagerie plus précis ont permis d'améliorer la caractérisation des maladies et le choix de traitement (Barrington 2014). **[Des informations plus détaillées concernant le diagnostic des LH et LNH sont disponibles, respectivement, dans le module 2 et le module 3.]**

Évaluation du ganglion lymphatique

Une biopsie d'un ganglion lymphatique touché ou le prélèvement d'un échantillon de la tumeur est la méthode privilégiée pour poser un diagnostic définitif de lymphome. L'utilisation d'une biopsie incisionnelle ou excisionnelle est préférable à l'aspiration à l'aiguille fine, car ces procédures permettent de prélever suffisamment de tissus afin de réaliser les études moléculaires et génétiques et présentent un risque moins élevé de résultat faux négatif.

Les échantillons de ganglions lymphatiques ou de tissus lymphoïdes touchés par la maladie doivent être analysés par un pathologiste. Ces échantillons sont, habituellement, prélevés lors d'une biopsie ou d'une procédure d'aspiration à l'aiguille fine. L'examen morphologique, ainsi que les évaluations d'**immunohistochimie** et de **cytométrie en flux** sont les analyses réalisées le plus couramment sur ce type d'échantillon.

Évaluation de la moelle osseuse

Bien que la biopsie ou l'aspiration de la moelle osseuse de la crête iliaque ait longtemps été considérée comme la méthode de référence pour évaluer l'infiltration de la moelle osseuse par un lymphome, une erreur d'échantillonnage peut se produire en raison de l'atteinte inégale de la moelle osseuse. Une évaluation morphologique et par **immunophénotypage** des échantillons est fréquente. Les cellules peuvent être soumises à l'analyse des marqueurs

de surface cellulaire par cytométrie en flux, ainsi que l'analyse cytogénétique. Ces deux analyses peuvent fournir des données de diagnostic essentielles.

Analyses biologiques

Numération formule sanguine (NFS) complète avec analyse différentielle: Elle peut être utilisée pour écarter d'autres maladies hématologiques (par exemple, la leucémie).

Analyse génétique moléculaire: Elle permet de réaliser un profilage tumoral pour évaluer l'ADN dans les cellules cancéreuses afin de détecter des mutations génétiques. Elle permet aussi de déterminer si toutes les cellules appartiennent à un seul clone. Les techniques utilisées en analyse moléculaire comprennent celles qui permettent de détecter des protéines (immunophénotypage), l'acide ribonucléique messager (hybridation in situ [ARNm], ou des mutations de l'acide désoxyribonucléique [ADN]; transfert de Southern, réaction en chaîne par polymérase (PCR), hybridation in situ en fluorescence [FISH] et séquençage des gènes). Ces méthodes sont utiles pour diagnostiquer les sous-types de lymphomes et réaliser l'évaluation de pronostic. Elles peuvent également présenter un intérêt particulier si l'on soupçonne une atteinte périphérique.

Immunophénotypage: Cette technique permet d'identifier les cellules touchées par des analyses détectant la présence ou l'absence de certains marqueurs sur la membrane des cellules ou à l'intérieur des cellules. Ces marqueurs couramment utilisés sont appelés «classes de différenciation (CD)» et sont énumérées par ordre numérique. En établissant une liste des CD présentes sur les cellules, il est possible de classer les cellules. Cette analyse peut être réalisée à l'aide de plusieurs méthodes, y compris la **cytométrie en flux** et l'**immunohistochimie**.

Le génotypage est réalisé afin de déceler des anomalies **cytogénétiques**, des translocations chromosomiques et des réarrangements des gènes des immunoglobulines ou des récepteurs des cellules T à l'aide de **FISH**, l'analyse d'hybridation par transfert Southern et la **PCR**.

Le bilan métabolique complet comprend les analyses suivantes:

- Créatininémie: des taux élevés peuvent indiquer une maladie rénale (syndrome néphrotique) qui est associée au lymphome de Hodgkin;

- Taux de bêta-2-microglobuline (chez certains patients);
- Le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) permet de déterminer le pronostic de la maladie;
- Taux d'acide urique;
- Évaluation des fonctions hépatique et rénale;
- Dépistage du virus de l'hépatite B: ce dépistage est fréquemment réalisé chez des patients qui vont suivre un traitement par rituximab en raison des effets indésirables associés à ce traitement et à l'hépatite B.
- Dépistage du virus de l'hépatite C et du VIH (chez certains patients).

Si l'on suspecte une atteinte du SNC, une analyse du liquide cébrospinal peut être réalisée.

Imagerie radiographique

Les progrès réalisés en imagerie influent sur la conception des essais cliniques et ont également des répercussions positives en pratique clinique. Concrètement, l'augmentation de l'utilisation de TDM a rendu la laparotomie de stadification obsolète. L'association de la TEP à la TDM a remplacé la TEP seule en tant que méthode privilégiée pour stadifier et évaluer la réponse dans les lymphomes (Cheson 2014).

Le fluorodésoxyglucose (FDG) est un traceur radioactif utilisé lors d'un examen par TEP. Les lésions malignes métaboliquement actives, telles que celles apparaissant dans certaines formes de lymphomes, fixent le FDG et sont appelées «avidités du FDG». L'intensité de fixation du FDG est plus élevée pour les lymphomes agressifs que pour les lymphomes indolents. C'est pourquoi, l'utilisation du FDG est déconseillée en cas de lymphomes présentant une faible avidité pour le FDG. La valeur de fixation normalisée maximale (SUVmax), une mesure de la concentration en radioactivité des tissus par rapport à la dose de radioactivité injectée par kilogramme de poids corporel, est généralement plus élevée pour les lymphomes agressifs par rapport aux LNH indolents, bien qu'il existe des exceptions et que l'évaluation de l'agressivité d'une maladie ne doit pas s'appuyer uniquement sur les SUVmax (El-Galaly 2018).

L'association TEP-TDM peut également être utilisée pour sélectionner le site le plus optimal pour réaliser la biopsie. Les examens initiaux par TEP-TDM doivent être disponibles pour permettre d'évaluer ultérieurement avec précision la réponse au traitement.

L'échelle de Deauville en 5 points (**tableau 4**) est une échelle recommandée au niveau international permettant d'établir des rapports cliniques classiques et des essais cliniques à l'aide de l'examen par TEP-TDM avec FDG non seulement pour la stadification initiale, mais également pour l'évaluation de la réponse au traitement du LH et

Tableau 4. Échelle de Deauville à 5 points

Score	Critères d'évaluation
1	Pas de fixation
2	Fixation ≤ médiastin
3	Fixation > médiastin, mais ≤ foie
4	Fixation modérément supérieure au foie
5	Fixation très supérieure au foie et/ou apparition de nouvelles lésions
X	Nouvelles zones de fixation peu probables d'être liées à un lymphome

Un score de 1 ou 2 indique une réponse métabolique complète à la moitié ou à la fin du traitement. La fixation du FDG diminue pendant le traitement d'une maladie sensible à la chimiothérapie et une fixation résiduelle du FDG supérieure à une fixation au foie sain est fréquemment observée en milieu de traitement chez des patients obtenant une réponse métabolique complète à la fin du traitement. Des données récentes suggèrent que la plupart des patients dont la fixation est supérieure au médiastin, mais inférieure ou égale au foie (score de 3), présentent un pronostic favorable à la fin du traitement en cas de traitement de référence des LH et LDGCB. Un score de 4 ou 5 en milieu de traitement indique une maladie chimiosensible, si la fixation a diminué par rapport au début du traitement et représente une réponse métabolique partielle. À la fin du traitement, une maladie métabolique résiduelle présentant un score de 4 ou 5 représente un échec thérapeutique, même si la fixation a diminué depuis le début du traitement. Un score de 4 ou 5, dont l'intensité ne change pas ni n'augmente depuis le début du traitement et/ou avec l'apparition de nouveaux foyers, représente un échec thérapeutique lors des évaluations en milieu et en fin de traitement.

Source: Barrington 2014; Cheson 2014

de certains types de LNH, y compris le lymphome diffus à grandes cellules B. L'échelle (également connue sous le nom de critères de Deauville) établit des scores selon la fixation la plus intense de FDG dans un site d'une maladie initiale, le cas échéant. La fixation du FDG est classée par rapport aux régions de référence du médiastin et du foie sains. Chaque lésion avide de FDG (ou avidité du FDG) est classée indépendamment.

Les scanners de prétraitement initiaux doivent être effectués en fonction de l'état clinique du patient. Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser une modalité d'imagerie identique au début du traitement et lors des visites ultérieures.

L'association TEP-TDM utilisant du FDG est privilégiée par rapport à l'examen par TDM seul pour la stadification de la plupart des lymphomes en raison de sa sensibilité accrue. La réalisation de l'examen associant la TEP-TDM est indispensable pour obtenir des mesures initiales avant l'initiation du traitement, permettant ainsi d'augmenter la précision de l'évaluation de la réponse ultérieure (**tableau 5**).

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Tableau 5. Critères relatifs aux sites touchés

Site tissulaire	Clinique	Avidité du FDG	Examen	Résultat positif
Ganglions lymphatiques	Palpable	Histologies avides de FDG Maladie non avide	TEP-TDM TDM	Augmentation de la fixation du FDG Augmentation du volume des ganglions inexpliquée
Rate	Palpable	Histologies avides de FDG Maladie non avide	TEP-TDM TDM	Fixation diffuse, masse solitaire, lésions miliaires, nœuds > 13 cm en longueur verticale, masse, nœuds
Foie	Palpable	Histologies avides de FDG Maladie non avide	TEP-TDM TDM	Fixation diffuse, masse Nœuds
SNC	Signes, symptômes		TDM IRM Évaluation du LCP	Lésion(s) de masse Infiltration leptoméningée, lésions de masse Cytologie, cytométrie en flux
Autres (p. ex., peau, poumon, appareil digestif, os, moelle osseuse)	Dépendant du site		TEP-TDM*, biopsie	Site atteint par le lymphome

LCS, liquide cébrospinal; TDM, tomodensitométrie; FDG, fluorodésoxyglucose; IRM, imagerie par résonance magnétique, TEP, tomographie par émission de positons. *L'examen par TEP-TDM convient parfaitement pour déterminer l'atteinte de la moelle osseuse et peut s'avérer très suggestive de l'atteinte d'autres sites extralympatiques. La confirmation de l'atteinte de ces zones peut être envisagée, le cas échéant, par une biopsie. Adapté de Cheson et al. 2014

Une radiographie du thorax n'est plus requise pour la stadification du lymphome, car elle est moins précise que la TDM. Un examen de TDM fournit une meilleure différenciation d'une seule masse ganglionnaire de grande taille par rapport à un agrégat de ganglions individuels. Une TDM à contraste amélioré fournit une mesure plus précise de la taille du ganglion. Elle correspond souvent à un critère d'inclusion dans un essai clinique et permet de mieux distinguer les intestins par rapport à une lymphadénopathie et de mieux identifier la compression/thrombose des vaisseaux centraux/médiastinaux. De nos jours, la plupart des TEP sont des examens de TEP-TDM intégrés.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de caractériser les lésions squelettiques et intracrâniennes, qui peuvent être difficiles à évaluer avec l'examen par TEP-TDM. L'IRM est la modalité de choix pour identifier un lymphome du SNC suspecté (Barrington 2014).

Évaluation du patient

L'évaluation clinique doit comprendre les caractéristiques personnelles du patient (p. ex. l'âge, le sexe) et les antécédents médicaux complets, y compris une évaluation permettant de déceler la présence de fièvre supérieure à 38 °C, de frissons, de sueurs nocturnes importantes ou d'une perte de poids inexpliquée supérieure à 10 % de la masse corporelle sur une période de 6 mois, ainsi que les antécédents de tumeurs malignes. Bien que la présence de symptômes n'influe pas nécessairement sur le traitement, ils sont pris en compte pour l'établissement du pronostic et leur récurrence peut indiquer une récurrence

de la maladie [voir [module 2, Diagnostic de la maladie de Hodgkin](#)]. Une augmentation inexpliquée du volume des ganglions lymphatiques, ainsi qu'une augmentation de la taille du foie et de la rate sont des résultats positifs. La palpation et la mesure des organes et des ganglions lymphatiques peut varier. C'est pourquoi, il peut être utile de réaliser un examen d'imagerie par TDM afin d'obtenir des mesures plus précises.

Techniques utilisées pour la stadification du lymphome

La stadification définit la localisation et l'étendue de la maladie. Elle permet aussi non seulement de fournir des données permettant d'estimer le pronostic du patient, mais également de comparer les données entre les études et de fournir un point de départ temporel à partir duquel la réponse au traitement ou l'évolution de la maladie pourront être comparés (Cheson 2014). La stadification représente à présent une composante des facteurs d'indices pronostiques utilisée de plus en plus pour la stratification des risques de prétraitement et le choix du traitement.

Schéma de stadification

L'examen par TEP-TDM améliore la précision relative à la stadification du lymphome, garantissant ainsi un nombre moins important de patients sur ou sous-traités et permet de fournir un point de départ dans le temps pour comparer l'évaluation de la réponse ultérieure. La réalisation de ces scanners est particulièrement importante pour la stadification avant l'initiation de la radiothérapie.

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Pendant la procédure de stadification, on détermine la localisation du lymphome (d'un côté ou des deux côtés du diaphragme), et si le lymphome touche les ganglions et les organes du système lymphatique (sites lymphatiques) ou des zones situées à l'extérieur du système lymphatique (sites extra-ganglionnaires ou extra-lymphatiques). Les sites extra-ganglionnaires comprennent les poumons, le foie, le sang, la moelle osseuse, les reins, le cerveau et la moelle épinière (tableau 6, figure 3).

Pour le LH, ainsi que les LNH agressifs les plus courants (p. ex., LDGCB et lymphomes T périphériques), la stadification de la maladie ne concerne pas la capacité à guérir une maladie, mais plutôt la probabilité de guérison et la «surstadification» par l'examen de TEP-TDM entraînera probablement un changement dans le choix de traitements de première intention plus intensifs (El-Galaly 2018).

Tableau 6. Révision du système de stadification pour les lymphomes ganglionnaires primitifs (modification de Lugano du système de stadification d'Ann Arbor^a)

Stade	Maladie ganglionnaire	Maladie extra-ganglionnaire
Limité		
I	Un ganglion ou un groupe de ganglions adjacents	Lésions extra-ganglionnaires uniques sans atteinte ganglionnaire
II	Deux ou plusieurs groupes ganglionnaires de chaque côté du diaphragme	Stade I ou II avec atteinte extra-ganglionnaire contiguë limitée
II volumineux ^b	II comme susmentionné avec maladie volumineuse	Sans objet
Avancé		
III	Ganglions situés des deux côtés du diaphragme; ganglions situés au-dessus du diaphragme avec atteinte de la rate	Sans objet; l'atteinte ganglionnaire de stade II plus l'atteinte extra-ganglionnaire représentent une maladie de stade IV
IV	Atteinte extra-lymphatique non contiguë supplémentaire	Sans objet

^a L'étendue de la maladie est déterminée par l'examen par TEP-TDM «évaluant les lymphomes avides

^b Le traitement d'une maladie volumineuse de stade II limité ou avancé peut être déterminé par un examen histologique et un certain nombre de facteurs pronostiques.

Source: Cheson 2014; Cheson 2016

Les patients sont généralement traités en fonction d'une maladie de stade limité (stades I et II, non volumineuse) ou avancé (stades III et IV), la maladie volumineuse de stade II étant considérée de stade limité ou avancé tel

que déterminé par l'examen histologique et un certain nombre de facteurs pronostiques [voir modules 2 et 3 pour obtenir des informations plus détaillées sur la stadification, respectivement, du LH et du LNH].

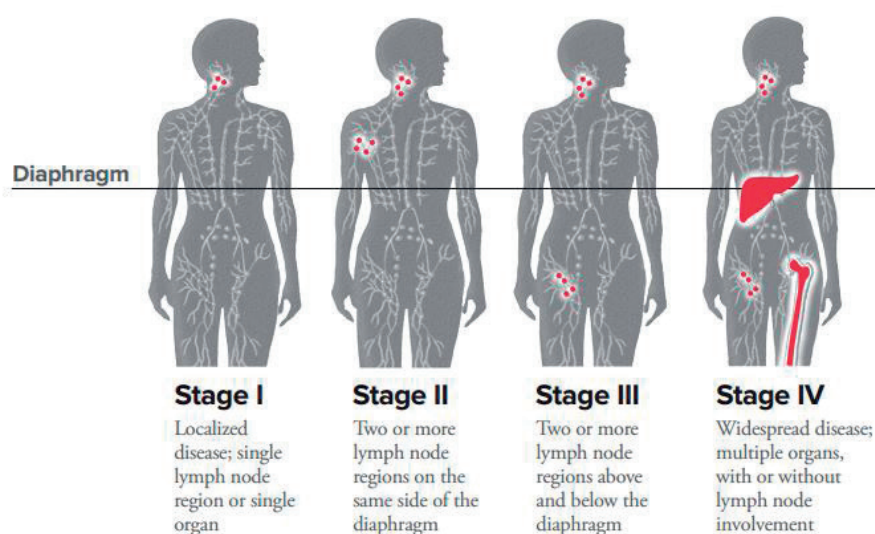


Figure 3. Schéma de stadification des lymphomes. Le stade de la maladie permet d'identifier la localisation de la maladie, mais n'indique pas si un patient répondra favorablement ou faiblement au traitement. Source: Leukemia & Lymphoma Society 2020

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Rôle recommandé de l'examen par TEP-TDM pour évaluer la stadification:

L'examen par TEP-TDM doit être utilisé pour la stadification de la maladie, mais n'est pas systématiquement recommandé pour les lymphomes présentant une faible avidité du FDG; la TEP-TDM peut aussi être utilisée pour sélectionner le site le plus approprié afin de pratiquer une biopsie des ganglions.

Une TDM à contraste amélioré, lorsqu'elle est utilisée pour une stadification ou pour une restadification, doit être réalisée idéalement lors d'une seule visite et associée à un examen par TEP-TDM; les résultats initiaux permettront de déterminer si la TEP-TDM à contraste amélioré ou la TEP-TDM non amélioré à dose plus faible suffira pour effectuer les examens d'imagerie supplémentaires.

La masse tumorale représente un facteur important dans certains lymphomes; la mesure volumétrique de la masse tumorale et de la charge tumorale totale, comprenant des méthodes associant l'activité métabolique à la taille ou au volume anatomique, doit être explorée en tant qu'indicateurs pronostiques potentiels (Barrington 2014).

Évaluation de la masse tumorale

La masse tumorale est généralement évaluée à l'aide de l'examen d'imagerie par TEP-TDM. La masse tumorale est un facteur pronostique négatif et peu de personnes s'accordent sur sa définition, qui est spécifique à la maladie, au stade et au traitement. Dans le lymphome diffus à grandes cellules B et le LH, par exemple, la maladie volumineuse est généralement définie par la présence d'une masse tumorale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire présentant un diamètre $\geq 7,5$ cm.

Évaluation de l'atteinte des organes

L'examen par TEP-TDM est recommandé pour diagnostiquer l'atteinte de la rate, qui peut se caractériser par une splénomégalie homogène, une infiltration diffuse accompagnée de **lésions miliaries**, de lésions ganglionnaires focales ou une grande masse solitaire. La rate peut présenter une taille normale, mais contenir malgré tout le lymphome. Une augmentation de volume de la rate peut s'expliquer par des causes non liées au lymphome, telles qu'une augmentation du volume sanguin ou l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques. La classification de Lugano utilise une coupe pour la splénomégalie supérieure à 13 cm en longueur verticale.

L'évaluation de la taille du foie par un examen clinique ou une TDM n'est pas une mesure fiable pour déterminer l'atteinte du foie par le lymphome. C'est pourquoi, les examens par TEP-TDM sont recommandés pour identifier l'atteinte hépatique.

Évaluation de l'atteinte médullaire

Bien que la biopsie de la moelle osseuse représente un examen de référence dans la stadification des lymphomes, la haute sensibilité de l'examen par TEP-TDM pour déterminer l'atteinte de la moelle osseuse est privilégiée.

L'atteinte de la moelle osseuse est rare dans une maladie tumorale de stade précoce en l'absence d'un résultat de TEP évocateur et l'atteinte est également rare dans une maladie de stade avancé en l'absence de symptômes liés à la maladie ou d'autres signes d'une maladie de stade avancé. En cas d'examen par TEP-TDM, l'aspiration ou la biopsie de moelle osseuse peut s'avérer inutile pour l'évaluation de routine de la moelle osseuse.

Stratification des risques

L'index pronostique international (IPI) a été développé en tant que modèle permettant de prédire les issues, y compris les risques de rechute, chez les patients atteints d'un lymphome en fonction des caractéristiques cliniques du patient avant le traitement. L'IPI représente l'un des nombreux systèmes de notation utilisés pour évaluer les risques de lymphome [voir les informations spécifiques dans les **modules 2 et 3**].

Critères de réponse tumorale du lymphome

L'examen par TEP-TDM est généralement plus efficace que l'évaluation par TDM seule afin de surveiller le traitement. De plus, il est recommandé pour évaluer non seulement la réponse précoce au traitement, mais également, à la fin du traitement, pour établir le statut de rémission. À la fin du traitement, la TEP peut prédire la rémission de la maladie chez certains types de lymphomes (Barrington 2017).

Le FDG peut être fixé aux cellules de l'inflammation induite par le traitement. C'est pourquoi, pour minimiser la fixation aux cellules inflammatoires, l'examen d'imagerie doit être retardé d'au moins 3 semaines (de préférence de 6 à 8 semaines) après la chimiothérapie à la fin du traitement, de 2 semaines après le traitement par facteur de stimulation des colonies de granulocytes (FSC-G) et de 3 mois après la radiothérapie (Barrington 2017).

L'un des facteurs les plus importants qui permettent de déterminer la réponse au traitement est lié à l'effet du traitement sur les dimensions agrégées de toutes les lésions cibles. Les critères de Lugano de réponse au traitement dans les lymphomes (**tableau 7**) sont couramment utilisés et permettent d'évaluer la charge tumorale à l'aide de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs, qui est calculée en multipliant les deux diamètres perpendiculaires les plus longs pour chaque lésion cible. En revanche, les nouveaux critères RECIST 1.1 (**tableau 8**) permettent d'estimer la charge tumorale à l'aide de la somme des diamètres des lésions cibles (le diamètre le plus long pour les lésions non ganglionnaires et le petit axe pour les lésions ganglionnaires).

De nombreux nouveaux agents ciblés peuvent modifier la fixation de glucose et/ou le métabolisme. C'est pourquoi, la normalisation de l'examen d'imagerie par TEP avec FDG seul n'est pas suffisante en soi pour déterminer le statut de

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

réponse complète (RC), à moins qu'elle soit accompagnée d'une diminution significative (> 30 %) de la somme des diamètres. De plus, des agents immunomodulateurs, tels que le lénalidomide, et de nouvelles immunothérapies, telles que les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire, en plus de la thérapie cellulaire avec des lymphocytes T porteurs d'un récepteur chimérique à l'antigène (CAR-T) peuvent être associés à un phénomène de «pseudo-progression» qui peut être liée au recrutement de cellules immunitaires sur le site de la maladie (Younes 2017). En d'autres termes, suivant l'activation des lymphocytes T, la taille de la tumeur peut augmenter temporairement avant de diminuer: c'est pourquoi, il ne faut pas mettre fin prématurément aux traitements, mais plutôt réaliser d'autres scanners afin d'évaluer la réponse au traitement.

Conseils en matière de fécondité et de grossesse

Étant donné que certains types de chimiothérapies et radiothérapies abdominales peuvent provoquer une stérilité permanente, des conseils en matière de procréation assistée et l'option de collecte et de stockage de sperme dans une banque du sperme, ainsi que le prélèvement d'ovocytes ou la cryoconservation de tissu ovarien doivent être proposés aux patients en âge de procréer avant le traitement (Eichenauer 2018).

Tableau 7. Critères d'évaluation de la réponse tumorale

Réponse basée sur la TEP-TDM				
	RC	RP	SD ou pas de réponse	PD
Ganglions lymphatiques et sites extra-lymphatiques	En TEP-TDM, un score de 1, 2 ou 31 avec ou sans masse résiduelle sur l'échelle 5PS ou sur la TDM, les ganglions cibles/masses ganglionnaires doivent régresser à ≤ 1,5 cm en LDi	En TEP-TDM, un score de 4 ou 5 sur l'échelle 5PS avec une fixation réduite par rapport au début du traitement et une(des) masse(s) résiduelle(s) de toutes tailles. En milieu de traitement, ces résultats supposent que le patient réponde au traitement. À la fin du traitement, ces résultats indiquent une maladie résiduelle	Un score de 4 ou 5 sans modification significative de la fixation du FDG du début du traitement au milieu du traitement ou à la fin du traitement	Un score de 4 ou 5 avec une augmentation en intensité de la fixation depuis le début du traitement et/ou nouveau foyer avide de FDG correspondant à un lymphome évalué au milieu ou à la fin du traitement.
Atteinte de la moelle osseuse	Aucun signe de maladie avide de FDG dans la moelle osseuse	Fixation résiduelle plus élevée que la fixation dans une moelle osseuse saine, mais réduite par rapport au début du traitement	Aucun changement depuis le début du traitement	Nouveaux foyers ou foyers récurrents avides de FDG
Nouvelles lésions	Aucune	Aucune	Aucune	Nouveaux foyers avides de FDG correspondant à un lymphome

¹Un score de 3 chez de nombreux patients indique un pronostic favorable avec un traitement de référence. 5PS, échelle en 5 points (Deauville); RC, réponse complète; TDM, tomodensitométrie; TEP-FDG, tomographie par émission de positons au FDG; LDi, diamètre le plus long; PD, progression de la maladie; RP, réponse partielle; SD, maladie stable.

Source: Cheson 2014; Barrington 2017

Tableau 8. RECIL 2017: Response Categories based on Assessment of Target Lesions (Catégories de réponses en fonction de l'évaluation des lésions cibles)

Changement (en %) de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport au nadir

	RC	RP	RM ¹	SD	PD
Changement (en %) depuis le début du traitement	- Disparition complète de toutes les lésions cibles et de tous les ganglions présentant un axe long <10 mm - Diminution ≥30 % de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles (RP) avec normalisation de l'examen par TEP-FDG	Diminution ≥ 30 % de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles, mais pas de RC	Diminution ≥ 10% de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles, mais pas de RP (< 30 %)	Diminution < 10 % ou augmentation ≤ 20 % de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles	- Augmentation > 20% de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles - Pour les petits ganglions lymphatiques mesurant < 15 mm après traitement, une augmentation minimale absolue de 5 mm et le diamètre long doit dépasser 15 mm - Apparition d'une nouvelle lésion

Module I: Comprendre le lymphome chez l'adulte

Tableau 8. RECIL 2017: Response Categories based on Assessment of Target Lesions (Catégories de réponses en fonction de l'évaluation des lésions cibles)

Changement (en %) de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport au nadir					
	RC	RP	RM ¹	SD	PD
TEP-FDG	Normalisation de l'examen par TEP-FDG	Positive	Une	Une	Une
Atteinte de la moelle osseuse	Non touchée	Une	Une	Une	Une
Nouvelles lésions	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune	Oui ou non

¹Une catégorie provisoire. RC, réponse complète; TDM, tomographie par émission de positons au FDG; RM, réponse mineure; PD, progression de la maladie; RP, réponse partielle; SD, maladie stable
Source: Younes 2017

Références

Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44(Suppl 1): 97-110

Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32:3048-3058

Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 2016; 128:2489-2496

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32:3059- 3068

Cleveland Clinic, Lymphatic System. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/21199-lymphatic-system#:~:text=Your%20lymphatic%20system%2C%20part%20of,fats%20and%20removing%20cellular%20waste>. Consulté en juillet 2020

Cueni LN, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. Lymphat Res Biol 2008; 6:109-122

de Leval L, Jaffe E. Lymphoma classification. The Cancer Journal 2020; 26:176-185

Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29

El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. Semin in Nuc Medicine 2017; 48:4-16

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European J Ca 2018; 103:356-387

Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system inn lymphedema. Front Immunol 2019. Disponible sur <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00470>. Consulté en août 2020

Leukemia & Lymphoma Society 2020. Disponible sur: <https://www.lls.org/>. Consulté en: Août 2020

Lymphoma Coalition. Disponible sur: [https://www.lymphoma-coalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20about,%2Dcell%20lymphomas%20\(2%25\)](https://www.lymphoma-coalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20about,%2Dcell%20lymphomas%20(2%25)). Consulté en: Août 2020

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. Science Translational Medicine 2015; 7(288):288ra78

Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The lymphatic system: integral roles in immunity. Annu Rev Immunol 2017; 35:31-52

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127:2375-2390

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2011; 7(Suppl. 1): S1

Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019; 133:1703-1714

Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Annals of Oncology 2017; 28:1436-1447

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

En bref:

- Bien qu'aucun facteur de risque clairement défini de développement d'un lymphome de Hodgkin n'ait été identifié, les personnes testées positives au virus d'Epstein-Barr (EBV) semblent présenter un risque plus élevé de développer cette maladie.
- La principale caractéristique du lymphome de Hodgkin est la présence de cellules de Reed-Sternberg, qui sont des lymphocytes anormaux de grande taille.
- La présence de symptômes «B», qui apparaissent fréquemment chez les patients présentant une maladie de stade avancé, a un impact sur le pronostic.
- Les chimiothérapie et radiothérapie sont les piliers du traitement permettant d'obtenir d'excellents taux de survie, même chez les patients présentant une maladie de stade avancé.
- Le traitement de référence à la fois pour les maladies de stades limité et avancé est l'association d'adriamycine, de bléomycine, de vinblastine et de dacarbazine (protocole ABVD), un schéma posologique fournissant un équilibre acceptable entre l'efficacité et la toxicité du traitement.
- Une escalade de traitement par bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (BEACOPPesc.) a montré des bénéfices en matière de survie supérieurs à ceux du protocole ABVD.
- La surveillance des complications secondaires est primordiale chez les patients ayant survécu au lymphome de Hodgkin, car le risque de décès dû à une maladie cardiovasculaire et à des tumeurs malignes secondaires augmente avec le temps.
- Le traitement guidé par TEP permet de continuer à améliorer les résultats, y compris de diminuer les effets secondaires liés au traitement.

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

- A. Aperçu du lymphome de Hodgkin (LH)
 - B. Épidémiologie et pathogenèse
 - C. Classification
 - D. Tableau clinique et bilan initial
 - E. Stadification et évaluation des risques
 - F. Traitement
 - 1. Considérations thérapeutiques relatives au LH
 - 2. Traitement de première ligne pour les maladies de stades limité, intermédiaire et avancé
 - 3. Traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante
 - G. Évaluation de la réponse au traitement
 - H. Suivi, effets à long terme et taux de survie
 - I. Perspective future sur le traitement du lymphome de Hodgkin
- Références

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Aperçu du lymphome de Hodgkin (LH) chez l'adulte

Le lymphome de Hodgkin (LH) (également connu sous le nom de lymphome hodgkinien, maladie de Hodgkin et lymphogranulomatose) est clairement définie comme une tumeur maligne du système lymphatique. Sir Thomas Hodgkin fut le premier à identifier et à décrire le LH en 1832. Un LH se définit par la présence de cellules malignes de Hodgkin et de cellules de Reed-Sternberg (HRS). Ce type de cellules a été décrit pour la première fois en 1898 par Carl Sternberg et, par la suite, par Dorothy Reed en 1902. Il est très probable que les cellules de HRS proviennent des lymphocytes B des centres germinatifs (Renner 2018).

Épidémiologie et pathogenèse

Le LH est une maladie assez rare. Son incidence est de 3 à 5 nouveaux cas/100 000 habitants et elle représente environ 10 % des cas de lymphomes nouvellement diagnostiqués aux États-Unis (Shanbhag 2018). Selon les données du programme SEER, on estime à 8480 nouveaux cas l'incidence du LH aux États-Unis en 2020, ce qui représente 0,5 % de tous les nouveaux cas de cancer (SEER, 2020). L'estimation de l'incidence du LH en Europe, en 2018, était de 2,7 % avec un taux de mortalité de 0,5 % (tous âges confondus) (ECIS 2020). En outre, en 2018, l'estimation du nombre de nouveaux cas de LH, à l'échelle mondiale, était de 79 790 (0,4 % de tous les cancers) avec une estimation de 26 167 décès (0,3 % de tous les décès dus au cancer) (Bray 2018).

La plupart des patients diagnostiqués avec un LH sont des hommes et l'âge médian lors du diagnostic est de 39 ans avec une fréquence d'apparition plus élevée chez les personnes entre 20 et 34 ans qui représentent près d'un tiers des patients nouvellement diagnostiqués (Shanbhag 2018). Une incidence accrue liée à la deuxième tranche d'âge est l'apparition du LH chez les personnes âgées de > 55 ans (Ansell 2018).

L'étiologie du LH n'est pas encore élucidée. De plus, il n'existe aucun facteur de risque clairement défini expliquant l'apparition de cette maladie. Des agents infectieux, en particulier le virus d'Epstein-Barr (EBV), peuvent être impliqués dans la pathogenèse. Le nombre exact varie, mais la plupart des données indiquent que plus de 30 % des cas de LH classique (LHc) se révèlent positifs à la présence des protéines du EBV. De même, le risque de développer un LHc après avoir contracté une infection au EBV augmente. Toutefois, on ignore le mécanisme précis par lequel le EBV peut entraîner un LH. D'autres facteurs associés au développement du LH comprennent l'immunosuppression, comme c'est le cas pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en association avec un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA) ou après une greffe d'organes solides, et une prédisposition génétique (c.-à-d., un membre de la famille atteint d'un LH).

Classification

Il existe deux entités différentes du LH en fonction de la morphologie et de l'**immunohistochimie**: le LH classique (LHc) et le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL) de fréquence rare. Plus de 90 % des cas sont des LHc, qui se comportent comme un néoplasme agressif, tandis que le LH à prédominance lymphocytaire présente une forme indolente dans la plupart des cas (Shanbhag 2018). Ce chapitre sera centré sur le LHc.

Dans le LHc, la cellule néoplasique est appelée la cellule de Reed-Sternberg. Ces cellules représentent seulement 1 à 2 % de la masse totale des cellules tumorales. Le reste des cellules est constitué d'une variété de cellules inflammatoires réactives et mixtes se composant de lymphocytes, cellules plasmiques, neutrophiles, éosinophiles et histiocytes. Les cellules de Reed-Sternberg sont des lymphocytes anormaux de grande taille, qui sont susceptibles de contenir plus d'un noyau (fig. 1).

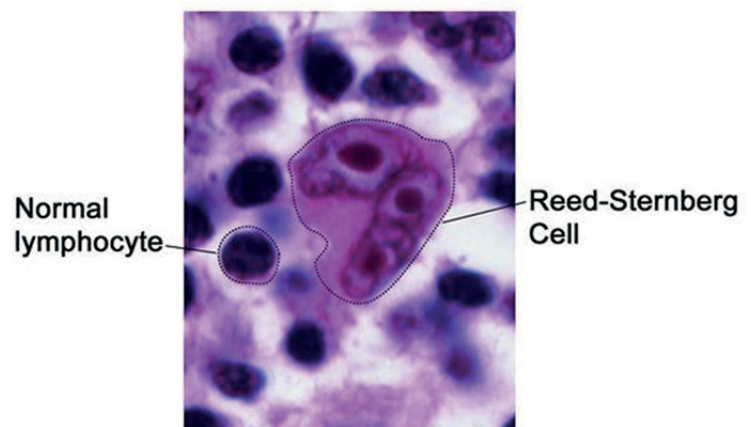


Figure 1. Image d'un lymphocyte normal et d'une cellule de Reed-Sternberg. Image reproduite avec l'aimable autorisation de l'Institut national du cancer.

La coloration des cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg est toujours marquée positive pour les protéines CD30 et CD15, parfois positive pour CD20 et négative pour CD45. Le CD30 est un marqueur de l'activation lymphocytaire qui est exprimé par des cellules lymphoïdes réactives et malignes et qui était identifié initialement comme un antigène de surface cellulaire sur les cellules de Reed-Sternberg. Le CD15 est un marqueur des granulocytes, monocytes et lymphocytes T activés tardifs, qui n'est pas normalement exprimé par les cellules de lignée B.

Le LH classique présente quatre sous-types histologiques, dont chacun présente ses propres caractéristiques cliniques uniques (tableau 1).

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Tableau 1. Sous-types du lymphome de Hodgkin classique

Sclérose nodulaire: sous-type le plus fréquent représentant plus de 90 % des cas de LHC. Il a tendance à toucher les jeunes adultes; il apparaît habituellement avec une maladie localisée touchant les régions cervicales, sus-claviculaires et médiastinales; de manière globale, meilleur pronostic que pour les autres sous-types de LHC.
Cellularité mixte: cette forme comprend de 20 à 30 % de LHC; elle est plus fréquente chez les patients atteints d'une infection à VIH; elle est généralement associée à un stade plus avancé de la maladie et à un pronostic plus mauvais.
Déplétion lymphocytaire: faible incidence (< 1 % des cas); cette forme apparaît principalement chez les patients âgés et chez les patients présentant un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA); maladie étendue symptomatique sans lymphadénopathie périphérique courante au moment de la consultation; évolution agressive de la maladie par rapport à d'autres sous-types de LHC, pronostic défavorable.
Riches en lymphocytes: représente environ 5 % de tous les LHC; cette forme est similaire au LH nodulaire à prédominance lymphocytaire, bien que les cellules de Reed-Sternberg présentent un immunophénotype plus classique correspondant au LHC les patients ont tendance à avoir une adénopathie périphérique sans atteinte médiastinale volumineuse, habituellement présente avec une maladie de stade précoce; pronostic favorable.

Tableau clinique et bilan initial

Une variété de proliférations lymphoïdes bénignes et malignes peuvent présenter des caractéristiques histologiques ressemblant au LH, soulignant l'importance d'obtenir les antécédents cliniques complets et de réaliser une biopsie excisionnelle appropriée pour poser un diagnostic précis (Wang 2019). Pour confirmer le diagnostic, il est nécessaire d'identifier la cellule de Reed-Sternberg maligne, qui provient du lymphocyte B du centre folliculaire, au sein de l'environnement cellulaire approprié des lymphocytes, éosinophiles et histiocytes réactifs normaux en utilisant une biopsie des ganglions lymphatiques.

La plupart des patients atteints d'un LHC présentent une lymphadénopathie sus-diaphragmatique, qui est généralement indolore (**tableau 2**). Chez la majorité des patients présentant une atteinte du col de l'utérus, médiastinale antérieure, sus-claviculaire et des ganglions lymphatiques axillaires, les régions inguinales sont moins souvent touchées (**voir module 1**). Les masses médiastinales

peuvent atteindre une taille assez importante avant qu'un diagnostic ne soit posé. Bien que des groupes de ganglions lymphatiques contigus soient le plus souvent touchés, le LH peut également toucher des tissus extra-ganglionnaires soit par invasion directe, soit par dissémination **hématogène**. Les sites extra-ganglionnaires les plus fréquemment touchés sont la rate, les poumons, le foie et la moelle osseuse.

C'est pourquoi, environ un tiers des patients présentant des symptômes «B», qui sont d'apparition fréquente chez les patients dont la maladie est à un stade avancé ou atteints d'une maladie volumineuse et dont le pronostic a été établi sont inclus dans des systèmes de stadification.

Symptômes B:

- Fièvre, frissons
- Sueurs nocturnes importantes
- Perte de poids > 10 % du poids corporel
- Fatigue, prurit et douleurs induites par la consommation d'alcool (Ansell 2018; Eichenauer 2018; Cheson 2014)

Tableau 2. Bilan diagnostique du lymphome de Hodgkin

Antécédents médicaux et examen clinique	Diagnostic	Examens radiographiques/ d'imagerie médicale	Examens de prétraitement
Présence de symptômes «B», fatigue, prurit, douleurs induites par la consommation d'alcool Mesure des groupes ganglionnaires, tailles du foie et de la rate en dessous du rebord costal sur la ligne médioclaviculaire	Biopsie des ganglions lymphatiques (ou biopsie d'un autre organe pour lequel on suspecte une atteinte)	Examen par TEP-TDM avec FDG du corps entier TDM du thorax, du cou et de l'abdomen Radiographie du thorax	Numération formule sanguine complète (hémogramme); vitesse de sédimentation (VS); chimie du sang; dépistage des VHB, VHC et du VIH ECG Échocardiographie Exploration de la fonction pulmonaire Conseils en matière de procréation médicalement assistée Test de grossesse sérique
TDM, tomodensitométrie; ECG, électrocardiogramme; VS, vitesse de sédimentation; FDG, fluorodésoxyglucose; VHB, virus de l'hépatite B; VHC, virus de l'hépatite C; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; TEP, tomographie par émission de positrons Adapté de: Eichenauer 2018			

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

La présence d'une masse médiastinale représente un facteur de pronostic défavorable chez les patients atteints d'un LH de stade précoce. Cette masse est mesurée le plus souvent à l'aide du rapport de la masse médiastinale (MMR). Le MMR est le rapport de la largeur maximale de la masse sur le diamètre intrathoracique maximum: toute masse dont le MMR > 0,33 est définie comme une maladie volumineuse. Une autre définition de maladie volumineuse est tout ganglion unique ou toute masse ganglionnaire unique dont le diamètre est ≥ 10 cm (Cheson 2014). D'autres définitions sont également utilisées dans la pratique.

Stadification et évaluation des risques

Le système de stadification d'Ann Arbor peut être utilisé pour la répartition anatomique de l'étendue de la maladie, mais il inclut des procédures archaïques, telles qu'une biopsie du foie, une laparotomie et une biopsie par tréphine de la moelle osseuse pour déterminer le stade initial de la maladie. En revanche, la stadification de Lugano et l'évaluation de la réponse tumorale au traitement, qui s'appuient sur le système de stadification d'Ann Arbor, sont assez récentes, mais pas encore acceptées par toute la communauté scientifique. La stadification de la maladie représente seulement une composante des facteurs d'indices pronostiques utilisée de plus en plus pour la stratification des risques de prétraitement et le choix du traitement (Shanbhag 2018). Le système de stadification pour les patients souffrant d'un LH s'appuie sur les questions suivantes pour déterminer:

- Si les ganglions lymphatiques touchés sont situés sur un ou deux côtés du diaphragme,
- Le nombre de sites touchés,
- Si les sites touchés sont volumineux,
- S'il existe une atteinte extra-ganglionnaire contiguë ou une maladie extra-ganglionnaire disséminée et
- La présence de symptômes systémiques habituels (symptômes B) (Ansell 2018).

Comme pour la plupart des lymphomes, l'examen associant la tomographie par émission de positons (TEP) à la tomodensitométrie (TDM) au fluorodésoxyglucose (FDG) présente une sensibilité et une spécificité très élevées. De plus, on privilégie cette technique d'imagerie pour la stadification du LHc (voir module 1). L'examen par TEP-TDM permet de détecter une maladie extra-ganglionnaire avec une sensibilité plus élevée qu'avec une TDM seule. Ces deux examens sont réalisés dans la moelle osseuse et dans autres organes (El-Galaly 2018). Cette technique présente aussi une incidence constante sur la stadification, avec une surstadification d'environ 15 à 25 % des patients et une sous-stadification dans seulement une faible minorité de patients. La tendance à la surstadification est importante, car le LH est une maladie dont les stades précoces et avancés sont traités très différemment. L'échelle de Deauville en 5 points est utilisée pour interpréter les résultats de la TEP à des fins de stadification (voir module 1).

Le traitement s'appuie sur la classification des patients: maladie de stade limité/précoce, maladie de stade intermédiaire ou maladie de stade avancé (stade III ou IV) (tableau 3).

Tableau 3. Définition des stades limité, intermédiaire et avancé du lymphome de Hodgkin selon les critères de l'EORTC/LYSA et du GHSG

Groupe de traitement	Stade selon les critères de EORTC/LYSA	Stade selon les critères du GHSG
Stade limité/précoce	I à II sans facteur de risque (sus-diaphragmatique)	I à II sans facteur de risque
Stade intermédiaire	I à II avec ≥ 1 facteur de risque (sus-diaphragmatique)	I, II «A» avec ≥ 1 facteur de risque IIB avec facteurs de risque C et/ou D, mais pas A/B
Stade avancé	III à IV	II«B» avec facteurs de risque A et/ou B III à IV
Facteurs de risque ¹	A: grande masse médiastinale ² B: âge ≥ 50 ans C: augmentation de la VS ³ D: ≥ 4 zones ganglionnaires ⁴	A: grande masse médiastinale ² B: maladie extra-ganglionnaire C: augmentation de la VS ³ D: ≥ 3 zones ganglionnaires ⁴

¹ Les facteurs de risque sont définis différemment par les diverses organisations professionnelles et groupes d'étude; ² Grande masse médiastinale: rapport médiastin sur thorax ≥ 0,35 (EORTC/LYSA); masse médiastinale supérieure à un tiers de la largeur thoracique maximale (GHSG).; ³ Augmentation de la VS: > 50 mm/h sans symptômes B, > 30 mm/h sans symptômes B (symptômes B: fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids inexpliquée > 10 % sur 6 mois); ⁴ Aires ganglionnaires: atteinte ≥ 4 sur 5 aires ganglionnaires sus-diaphragmatiques (EORTC/LYSA); atteinte ≥ 3 sur 11 aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (GHSG)

Le suffixe «A», sans symptômes B détectables; le suffixe «B», présence de symptômes B; EORTC, Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer); VS, vitesse de sédimentation; GHSG, Groupe d'études allemand sur le lymphome de Hodgkin (German Hodgkin Study Group); LHL, lymphome de Hodgkin; LYSA, Association d'études sur le lymphome (Lymphoma Study Association)

Source: Eichenauer 2018

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

L'établissement du pronostic des patients repose largement sur le stade de la maladie et les différents facteurs pronostiques, qui peuvent être définis différemment dans les divers grands groupes coopératifs (p. ex., le Groupe d'études allemand sur le lymphome de Hodgkin (German Hodgkin's Study Group) et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer [EORTC]).

Chez les patients présentant un LH de stade avancé, la masse tumorale, ainsi que d'autres variables pronostiques habituelles se sont avérées moins prédictifs de l'issue. Pour ces patients, le score pronostique international (IPS) a été développé et évalué lors d'essais cliniques (Hasenclever 1998) (**tableau 4**). Selon les résultats d'études, les patients présentant cinq facteurs ou plus ont un intervalle sans progression à 5 ans de 42 %, tandis que les patients ne présentant aucun facteur pronostique négatif ont 84 % de chances de présenter un intervalle sans progression à 5 ans (Hasenclever 1998).

Tableau 4. Score pronostique international (SPI) pour le LH de stade avancé

Facteurs de risque	Classification reposant sur le nombre de facteurs de risque ¹
Âge ≥ 45 ans Maladie de stade IV Sexe masculin Leucocytose: Taux de globules blancs > 15 000 g/l Lymphopénie: nombre de lymphocytes < 0,6 g/l ou < 8 % de globules blancs Concentration d'albumine sérique < 4 g/l Concentration d'hémoglobine < 10,5 g/l	Bon risque: SPI 0-1 Risque intermédiaire: SPI 2-3 Mauvais risque: SPI 4-7

¹ Un point est donné pour chaque facteur de risque présent
Source: Hasenclever 1998

résultats moins favorables prévalent encore dans les deux sous-groupes de patients suivant le traitement de référence; notamment, les personnes de plus de 60 ans et la population d'adolescents et de jeunes adultes (Spinner 2018). La survie à 5 ans pour les patients adultes diagnostiqués avec un LHc est de 87,4 % (données de 2010-2016, SEER 2020).

L'utilisation de stratégies thérapeutiques modernes permet de 80 à 90 % des patients atteints d'un LH d'obtenir une rémission permanente et peuvent être considérés comme guéris. Bien que le risque de rechute du LHc diminue après deux ans, maximum 30 % des patients présentant un stade avancé de la maladie et de 5 % à 10 % atteints d'un LHc de stade limité présentent une rechute (Hapgood 2016).

Il existe actuellement un débat quant à savoir si la radiothérapie est nécessaire ou non pour tous les patients, en particulier ceux présentant un LH de stade précoce en raison des effets toxiques tardifs induits par la radiothérapie. L'approche adaptée de la réponse guidée par TEP au traitement, qui entraîne fréquemment une désescalade du traitement, peut s'avérer bénéfique pour atteindre l'objectif visant à optimiser le traitement tout en minimisant les toxicités dues au traitement.

Les facteurs prédominants permettant de déterminer le choix initial de traitement sont:

- Le stade anatomique de la maladie (limité ou avancé);
- La présence de caractéristiques pronostiques médiocres;
- La présence de symptômes généraux;
- La présence d'une maladie volumineuse (Ansell 2018).

D'une manière générale, le traitement initial associe des schémas plus courts d'association de chimiothérapies, suivies de radiothérapies du champ atteint pour les patients atteints d'une maladie de stade précoce et des schémas plus longs de chimiothérapies sans radiothérapie pour ceux atteints d'une maladie de stade avancé (Ansell 2018).

Bien que les différents centres peuvent présenter diverses approches thérapeutiques de référence, le protocole ABVD (**tableau 5**) est couramment utilisé [en tant que traitement de première intention du LH] pour traiter initialement une maladie de pronostic favorable.

Tableau 5. Protocole ABVD utilisé dans le traitement du lymphome de Hodgkin

	Dose	Jours
Doxorubicine	25 mg/m ² par voie IV	1 + 15
Bléomycine	10 mg/m ² par voie IV	1 + 15
Vinblastine	6 mg/m ² par voie IV	1 + 15
Dacarbazine	375 mg/m ² par voie IV	1 + 15
Nouveau cycle de traitement: Jour 29 ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; iv, voie intraveineuse		

Traitement

Considérations thérapeutiques relatives au LH

Le LH est une «success story» (maladie de pronostic favorable) dans la lutte contre le cancer avec un taux de survie à un an d'environ 92 % et un taux de survie à cinq ans estimé à 86 %. Même chez les patients présentant un LH de stade avancé, les résultats obtenus avec des approches thérapeutiques modernes sont satisfaisants. La chimiothérapie et la radiothérapie sont les piliers du traitement du LHc. Le traitement de référence à la fois pour les maladies de stades limités et avancés est l'association d'adriamycine, de bléomycine, de vinblastine et de dacarbazine (protocole ABVD), un schéma posologique fournissant un équilibre remarquable entre l'efficacité et la toxicité du traitement (**tableau 5**). Toutefois, des

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Une variante au traitement de première ligne est le protocole escaladé par bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone (BEACOPPesc.), qui a montré un avantage en termes de **survie sans progression** (SSP) par rapport au protocole ABVD (**tableau 6**). Cependant, en raison du rapport bénéfices/risques défavorable de ce schéma posologique, par exemple une augmentation des risques de toxicité aiguë sévère et le développement de tumeurs malignes secondaires, ce protocole n'est pas utilisé unanimement. Toutefois, comme pour toute décision de traitement liée au cancer, les avantages et les inconvénients de chaque schéma posologique doivent être déterminés afin d'évaluer les bénéfices par rapport aux risques pour chaque patient.

Tableau 6. Protocole BEACOPPesc. utilisé dans le traitement du lymphome de Hodgkin

	Dose	Jours
Bléomycine	10 mg/m ² par voie IV	8
Etoposide	200 mg/m ² par voie IV	1 to 3
Doxorubicine	35 mg/m ² par voie IV	1
Cyclophosphamide	1250 mg/m ² par voie IV	1
Vincristine	1.4 mg/m ² par voie IV ¹	8
Procarbazine	100 mg par voie orale	1 to 7
Prednisone	40 mg par voie orale	1 to 14
FSC-G	Par voie sous-cutanée	From day 8

¹ La dose maximale absolue de vincristine est de 2 mg
Nouveau cycle de traitement: Jour 22
BEACOPPesc., bléomycine/étoposide/doxorubicine/
cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone
à doses augmentées; FSC-G, facteur de stimulation des
colonies de granulocytes; IV, par voie intraveineuse

Traitement de première ligne pour les maladies de stades limité, intermédiaire et avancé

Maladie de stade précoce/limité

Les stades I et II sont considérés comme des maladies de stade limité. Le traitement par modalités d'imagerie associées se composant d'un traitement par chimiothérapie de courte durée, suivi d'une radiothérapie a montré un contrôle tumoral supérieur par rapport à la radiothérapie en monothérapie (**figure 2**) (Eichenauer 2018). Il existe actuellement un débat afin de savoir si la radiothérapie peut être supprimée chez certains patients présentant une **réponse métabolique complète** (RMC) lors de l'examen par TEP intermédiaire, bien que les données disponibles montrent systématiquement un bénéfice en matière de **SSP** pour les patients traités par modalités d'imagerie associées, malgré une TEP intermédiaire négative. Des résultats provenant d'une revue systématique de Cochrane ont conclu que l'association d'une chimiothérapie à une radiothérapie entraîne une **SSP** supérieure par rapport à une chimiothérapie en monothérapie, bien que l'ajout d'une radiothérapie à la chimiothérapie présente peu, voire aucune différence sur la **SG** (**survie globale**) (Blank 2017). Dans l'essai clinique RAPID, les patients atteints d'un LH non volumineux de stade précoce présentant des résultats négatifs à l'examen par TEP après 3 cycles d'ABVD avaient un très bon pronostic soit avec une radiothérapie de consolidation, soit sans (Radford 2015). Actuellement, il n'existe aucun consensus sur un groupe de patients qui peut être traité sans risque par une chimiothérapie en monothérapie.

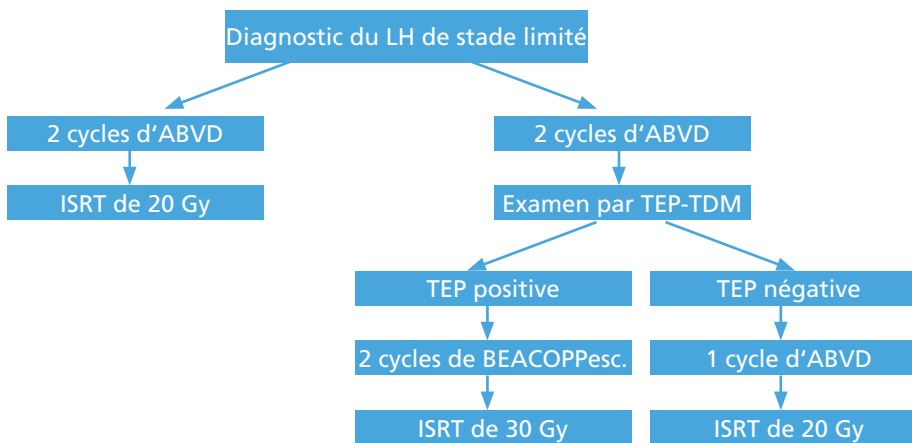


Figure 2. Algorithme thérapeutique pour les LH de stade limité nouvellement diagnostiqués chez les personnes ≤ 60 ans Cette figure comprend une approche non guidée par une TEP intermédiaire s'appuyant sur une étude menée par le Groupe d'études allemand sur le lymphome de Hodgkin (German Hodgkin Study Group study) (à gauche) et une approche guidée par TEP basée sur une étude menée par l'EORTC (à droite). ABVD, doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine; BEACOPPesc., bléomycine/étoposide/doxorubicine/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone à dose augmentée; ISRT, radiothérapie de la zone atteinte. Adapté de: Eichenauer 2018

Maladie de stade intermédiaire

Une maladie de stade intermédiaire désigne un LH de stade précoce accompagné de facteurs de risque, tels que la présence ou l'absence d'une maladie volumineuse et la présence ou l'absence de symptômes B. Elle est

traitée habituellement par des approches de modalités d'imagerie associées (**figure 3**). Une intensification précoce du traitement semble améliorer le pronostic des patients avec une TEP intermédiaire positive (un score de Deauville ≥ 3).

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

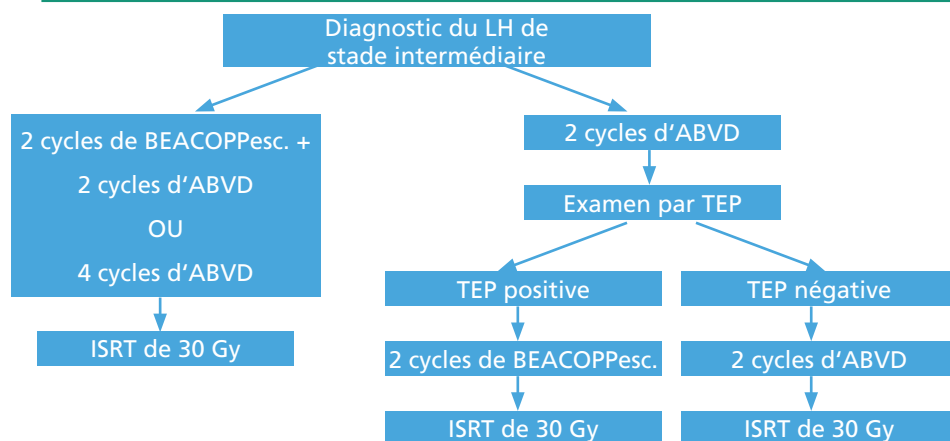


Figure 3. Algorithme thérapeutique pour les LH de stade intermédiaire nouvellement diagnostiqués chez les personnes ≤ 60 ans Cette figure comprend une approche non guidée par une TEP s'appuyant sur une étude menée par le Groupe d'études allemand sur le lymphome de Hodgkin (à gauche) et une approche guidée par TEP basée sur une étude menée par l'EORTC (à droite). ABVD, doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine; BEACOPPesc., bléomycine/étoposide/doxorubicine/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone à dose augmentée; ISRT, radiothérapie de la zone atteinte. Adapté de: Eichenauer 2018

Maladie de stade avancé

En général, des LH de stades III et IV sont considérés comme des maladies de stade avancé, bien que les patients présentant un stade IIB (stade II avec symptômes B) ont été inclus dans deux études cliniques européennes portant sur le traitement du LH de stade avancé (Engert 2017; Johnson 2016a). Selon une publication récente (Advani 2019), il existe deux stratégies thérapeutiques initiales du LH de stade avancé; un traitement d'attaque par ABVD, puis une escalade ou désescalade thérapeutique en fonction des résultats de l'examen par TEP intermédiaire, ou un traitement d'attaque par BEACOPP escaladé, suivi de la réalisation d'un examen par TEP intermédiaire, puis la prise de décision de la prochaine étape thérapeutique (figure 4). Le protocole ABVD, décrit pour la première fois il y a plus de 40 ans, permet d'obtenir des taux de guérison

de 70 à 80 % comparables aux taux observés avec des chimiothérapies associées plus complexes (Johnson 2016a). L'importance d'utiliser l'évaluation par TEP-TDM pour guider le traitement (décrit ci-dessous) a permis d'adapter l'intensité du traitement. Par exemple, dans l'étude menée par le GSHG (figure 4), un résultat négatif à l'examen par TEP-TDM intermédiaire a permis de diminuer le traitement à quatre cycles de BEACOPPesc. sans compromettre l'efficacité du traitement, mais en réduisant les effets secondaires liés au traitement (Borchmann 2017). Dans l'étude RATHL (figure 4), la bléomycine a été supprimée après un examen par TEP-TDM intermédiaire négatif après deux cycles de Traitement par ABVD, entraînant une incidence de la toxicité pulmonaire plus faible, mais pas une efficacité significativement plus faible (Johnson 2016a).

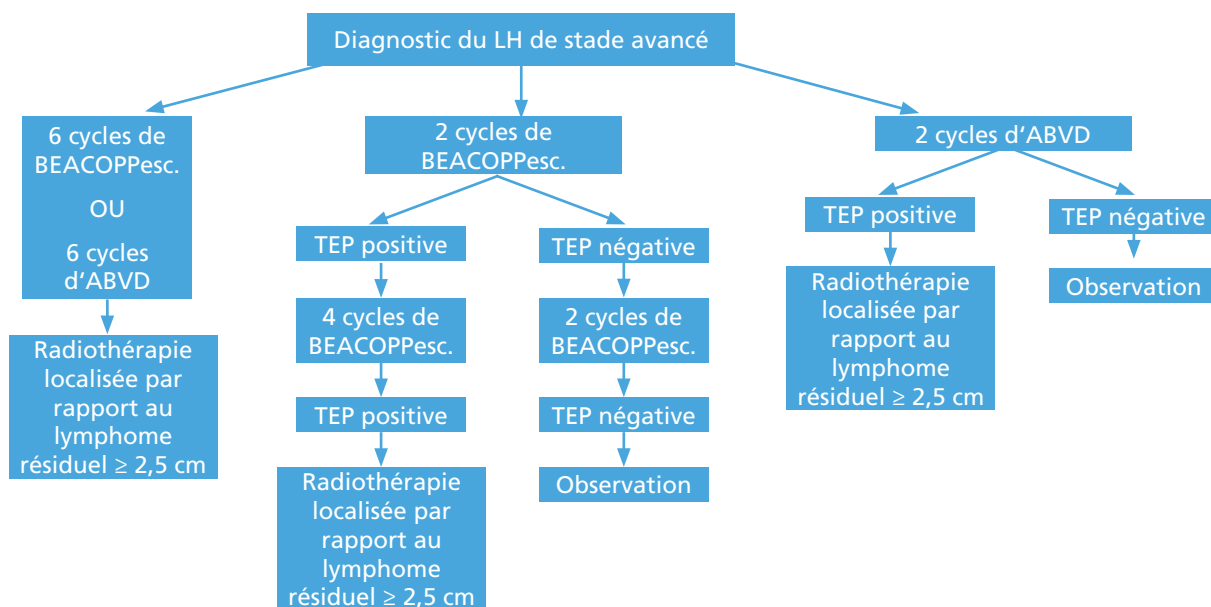


Figure 4. Algorithme thérapeutique pour les LH de stade avancé nouvellement diagnostiqués chez les personnes ≤ 60 ans Cette figure comprend une approche non guidée par une TEP intermédiaire (à gauche) et deux approches guidées par une TEP s'appuyant sur l'étude GSHG HD18 (au centre) (Borchmann 2017) et l'étude RATHL (à droite) (Johnson 2016a). ABVD, doxorubicine/bléomycine/vinblastine/dacarbazine; AVD, doxorubicine/vinblastine/dacarbazine; BEACOPPesc., bléomycine/étoposide/doxorubicine/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone à dose augmentée; TDM, tomodensitométrie; GSHG, Groupe d'études allemand sur le lymphome de Hodgkin (German Hodgkin Study Group); LH, lymphome de Hodgkin; TEP, tomographie par émission de positons; RT, radiothérapie. Adapté de: Eichenauer 2018

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Les exemples suivants sont des schémas thérapeutiques personnalisés s'appuyant sur des stratégies de traitement adaptées à l'examen par TEP intermédiaire:

Dans trois essais cliniques, le traitement initié par 2 cycles d'ABVD, suivi d'un examen par TEP intermédiaire, puis par le passage à un traitement par BEACOPP escaladé pour les patients présentant une maladie positive à la TEP a permis d'obtenir des taux de SSP situés dans l'intervalle allant de 75 à 87 % avec une SG nettement supérieure à 90 %. Les patients présentant un examen de TEP intermédiaire positif ont obtenu des taux de SSP compris entre 60 et 65 % (Press 2016; Johnson 2016b; Gallamini 2018).

En variante, initiation du traitement par BEACOPP; les patients avec une TEP intermédiaire négative sont passés à un protocole ABVD et ceux avec des résultats positifs ont poursuivi leur traitement par BEACOPP escaladé. Les résultats obtenus avec ce schéma posologique sont également remarquables, bien que l'issue des patients dont les résultats étaient positifs lors de la TEP après 4 cycles de traitement par BEACOPP escaladé étaient médiocres (Casanovas 2019).

Une autre approche thérapeutique pour la maladie de stade avancé est l'association de brentuximab védotine (BV) à l'AVD en tant que traitement de première intention. Une prophylaxie primaire avec un apport en facteur de croissance (FSC-G) est recommandée avec le traitement par BV-AVD.

Le nivolumab et le pembrolizumab, des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, font actuellement l'objet d'une étude visant à évaluer leur utilisation en traitement de première ligne chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un LHC de stade avancé (Ramchandren 2019). Des stratégies thérapeutiques associant des inhibiteurs des points de contrôle à une chimiothérapie classique ont montré une efficacité concernant le LHC récidivant/réfractaire. De nombreuses questions sans réponse concernant les inhibiteurs des points de contrôle restent en suspens, telles que la définition de la modalité la plus optimale possible pour procéder à l'évaluation de la réponse, la confirmation d'une stratégie de modification du traitement en fonction de la réponse obtenue, la validation des critères d'évaluation de la réponse par rapport aux immunothérapies et l'identification de biomarqueurs prédictifs de la réponse (Khurana 2020).

Traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante

Greffe de cellules souches

La plupart des patients atteints d'un LHC sont guéris par un traitement de première ligne, mais des pourcentages significatifs de patients (en particulier, ceux présentant une maladie de stade avancé) présentent une rechute ou une maladie primitive réfractaire malgré les progrès réalisés en radiochimiothérapie concomitante et l'escalade thérapeutique adaptée aux risques (Shanbhag

2018). La greffe de cellules souches hématopoïétiques est la référence en matière de soins aux patients atteints d'un LH récidivant, chimiosensible au traitement de rattrapage; greffe autologue de cellules souches (auto-GCS) chez les patients présentant des antécédents d'autogreffe et greffe allogénique (allo-GCS) chez ceux présentant des antécédents d'échec d'autogreffe (Duarte 2019). Une greffe apporte des améliorations significatives concernant l'issue des patients par rapport à une chimiothérapie classique en monothérapie et peut aboutir à une guérison chez environ la moitié des patients présentant une maladie récidivante ou réfractaire (Majhail 2006).

Des schémas thérapeutiques de rattrapage, tels que dexaméthasone/cytarabine à forte dose/cisplatine (DHAP), ifosfamide/gemcitabine/vinorelbine (IGEV) ou ifosfamide/carboplatine/étoposide (ICE) sont administrés en vue de diminuer la charge tumorale et mobiliser les cellules souches avant l'auto-GCS (Eichenauer 2018). L'obtention d'une TEP négative doit être l'objectif du traitement de rattrapage, étant donné qu'une réponse métabolique complète avant le recours à une chimiothérapie à forte dose et une auto-GCS ont été associées à une amélioration de l'issue clinique. Une radiothérapie avant l'auto-GCS peut s'avérer utile chez certains patients.

Une rechute après une auto-GCS survient généralement de manière précoce (71 % des événements survenant dans l'année suivant la greffe, 90 % dans les deux ans [Moskowitz 2015]). Les patients présentant une progression de la maladie après une auto-GCS ont uniformément une issue médiocre et des options thérapeutiques limitées. Les options chimiothérapeutiques comprennent la vinorelbine et la gemcitabine destinées aux patients présentant des antécédents de traitements lourds; toutefois, la durée de réponse est hélas courte (Ansell 2018). L'utilisation du nivolumab, un anticorps monoclonal humain dirigé contre PD-1, a montré une activité chez les patients atteints d'un LH récidivant ou réfractaire positif au PD-1 après une auto-GCS. Une autre option thérapeutique est le brentuximab védotine. Ce traitement a fait l'objet d'une étude en tant que traitement de seconde ligne en cas de LH récidivant ou réfractaire, soit séquentiellement, soit en association avec d'autres protocoles thérapeutiques, également préalablement à une auto-GCS (NCCN 2020).

L'allo-GCS avec un conditionnement myéloablatif a été associée à des taux de rechute plus faibles chez les patients présentant une maladie récidivante ou réfractaire (NCCN 2020) et permet de contrôler la récurrence de la maladie à long terme par l'effet «greffe contre le lymphome». La survie sans rechute à trois ans était de 50 % et la SG était de 3 ans comme indiqué dans une méta-analyse (Rashidi 2016). Le taux de mortalité liée à une greffe est plus faible lorsque le protocole de conditionnement est moins intensif. Par ailleurs, d'excellents résultats ont été obtenus avec la greffe allogénique non myéloablatif en utilisant

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

du cyclophosphamide post-greffe (Eichenauer 2018). Le nivolumab (agent anti-PD-1) peut induire une apparition rapide d'une maladie du greffon contre l'hôte sévère et résistante au traitement (GVH) s'il est administré comme traitement d'une maladie récidivante après une greffe allogénique (Herbaux 2017; Haverkos 2017). De plus, bien que l'ipilimumab peut être administré préalablement à l'allo-GCS, les inhibiteurs de PD-1 peuvent augmenter le risque de maladie GVH aiguë post-greffe (Merryman 2017).

Immunothérapie

Un autre nouveau traitement pour les patients présentant des rechutes multiples sont les agents anti-PD1, tels le nivolumab et le pembrolizumab, qui ont été approuvés pour le traitement de ce groupe de patients. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ne sont pas associés aux effets toxiques des traitements cytotoxiques classiques, mais comportent un risque d'apparition d'effets secondaires auto-immuns liés à une réponse des lymphocytes T «hyperactifs».

Un traitement palliatif par chimiothérapie à base de gemcitabine et/ou une radiothérapie régionale peut(peuvent) apporter une qualité de vie satisfaisante et une survie prolongée chez les patients présentant plusieurs rechutes sans autre option thérapeutique.

Évaluation de la réponse au traitement

L'examen par TEP-TDM est largement utilisé non seulement pour la stadification de la maladie, mais également pour l'évaluation de la réponse à la fin du traitement (voir module 1). Plusieurs études ont montré qu'une RC lors de la TEP intermédiaire après 2 à 4 cycles d'ABVD permet de prédire des issues favorables indépendamment de l'utilisation du score pronostique international (SPI) pour définir des groupes à risque. Inversement, une TEP au FDG intermédiaire positive après 2 cycles de traitement peut entraîner une intensification du traitement et une TEP positive à la fin du traitement peut entraîner l'ajout d'une radiothérapie de consolidation sur les sites positifs. Une TEP positive, à tout moment, peut indiquer la nécessité d'une autre biopsie afin de confirmer ou d'exclure une maladie persistante (Ansell 2018).

L'évaluation de la réponse au traitement par TEP en fonction de l'échelle en 5 points de Deauville [voir module 1] a une valeur pronostique et représente un aspect important des stratégies thérapeutiques personnalisées et adaptées aux risques pour le LH de stade précoce (Barrington 2020)..

Suivi, effets à long terme et taux de survie

La surveillance des complications secondaires est primordiale chez les personnes ayant survécu au LHC. À mesure que le risque de rechute diminue avec le temps, le risque de décès dû à une maladie cardiovasculaire et à des tumeurs malignes secondaires augmente. Des protocoles de traitement plus récents, en particulier la diminution des doses et de la taille du champ de rayonnement peuvent réduire le risque de complications secondaires: des analyses rétrospectives indiquent que la dose thérapeutique et la taille du champ de rayonnement, ainsi que l'intensité de la chimiothérapie (notamment l'utilisation d'agents alkylants et d'étoposide) sont en corrélation avec une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes secondaires (Swerdlow 2011). Même si aujourd'hui les traitements sont moins toxiques, les patients atteints d'un LHC présentent un risque accru persistant de décès par rapport à la population générale (Hapgood 2016). Les pratiques suivantes sont recommandées par la Société européenne d'oncologie médicale (European Society of Medical Oncology - ESMO) pour le suivi des patients:

- Le suivi doit être effectué régulièrement pour détecter une rechute de la maladie et les effets tardifs liés au traitement
- Une anamnèse, un examen clinique et des analyses biologiques doivent être réalisés tous les 3 mois pendant les six premiers mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la quatrième année, puis tous les ans.
- La fonction thyroïdienne doit être évaluée chaque année si le rayonnement a été émis au niveau de la région du cou.
- Les taux de testostérone et d'œstrogène doivent être surveillés, en particulier chez les jeunes patients qui ont reçu une chimiothérapie intensive.
- Le dépistage du cancer doit être réalisé régulièrement après le traitement, en raison d'un risque élevé de développement d'hémopathies malignes et de tumeurs malignes secondaires solides.
- Les patientes de ≤ 40 ans au moment de la radiothérapie thoracique ou axillaire doivent subir chaque année une mammographie en commençant de 8 à 10 ans après la radiothérapie. Les femmes qui avaient ≤ 30 ans au moment de la radiothérapie doivent subir une IRM du sein en plus de la mammographie (Eichenauer 2018).

Les effets à long terme du traitement et les recommandations de suivi chez les patients atteints d'un lymphome sont abordés en détail dans le module 4.

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Perspective future sur le traitement du lymphome de Hodgkin

L'utilisation de la TEP comme outil d'imagerie pour distinguer la réponse au traitement continuera à faire l'objet d'études et sera développée à l'avenir. Dans cette optique, deux questions sont au centre des préoccupations: une modification du traitement en fonction des résultats obtenus lors de la TEP intermédiaire permettra-t-elle de choisir les patients pour l'escalade ou la désescalade thérapeutique et ces modifications permettront-elles d'améliorer l'issue des patients (Advani 2019) ? Des nouvelles approches immunothérapeutiques

pour le traitement du LHC sont en cours d'étude. Elles comprennent des anticorps monoclonaux spécifiques au CD30, la radioimmunothérapie basée sur l'utilisation d'anticorps (par exemple, brentuximab védotine) et des anticorps bloquant le PD-1 en association avec d'autres traitements établis ou de nouveaux traitements (Renner 2018). De même, l'apparition de nouvelles thérapies cellulaires, par exemple la reprogrammation de lymphocytes T (autologues) avec les cellules CAR ciblant l'antigène CD30 est une approche prometteuse, ainsi que l'association de cellules CAR-T spécifiques au CD30 aux anticorps bloquant PD-1 (Renner 2018).

Références

Advani RH. Updates in treatment strategies for Hodgkin Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17:1411-1413

Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Amer J Hematol 2018; 93:704-715

Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pretreatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID study. J Clin Oncol 2020; 37:1732-1741

Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood 2016; 127:1531-1538

Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, DOI:10.1002/14651858.CD007110.pub3

Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017; 390:2790-2802

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 68:394-424

Casanovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20:202-215

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. J Clin Oncol 2014; 32:3059-3067

Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transpl 2019; 54:1525-1552

Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29

El Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. Sem Nuc Med 2017; 48:4-16

Engert A, Goergen H, Markova J et al. Reduced-intensity chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma. Hemasphere 2017; 1:e5

Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl JMed 2010; 363: 640-652

European Cancer Information System (ECIS). Consulté sur <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, juin 2020

Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. J Clin Oncol 2018; 36:454-462

Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. J Clin Oncol 2016; 34:2493-2500

Module II: Le lymphome de Hodgkin chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

- Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. *NEJM* 1998 Nov 19; 339(21): 1506-14.
- Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood* 2017; 130:221-228
- Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 129:2471-2478
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016a; 374:2419-2429
- Johnson P, Trotman J, Federico M. Interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016b; 375:999-1000
- Khurana A, Armand P, Ansell SM. Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2020; <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709832>
- Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1065-1072
- Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood* 2017;129:1380-1388
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Téléchargé sur: <https://seer.cancer.gov/>, Accessed June 2020
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Téléchargé sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Consulté en juin 2020.
- Press OW, Li H, Schoeder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group SO816. *J Clin Oncol* 2016; 34:2020:2027
- Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372:1598-1607
- Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. *J Clin Oncol* 2019; 37:1997-2007
- Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51:521-528
- Renner C, Stenner F. Cancer immunotherapy and the immune response in Hodgkin Lymphoma. *Frontiers in Oncology* 2018; 8:193. doi: 10.3389/fonc.2018.00193
- Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132
- Spinner MA, Advani RH. Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* 2018; 30:200-206
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104
- Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haemat* 2019; 184:45-59

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

En bref:

- Les lymphomes non hodgkiniens, variant de la forme indolente à la forme très agressive, peuvent apparaître dans presque toutes les parties du corps et ont tendance à être imprévisibles en termes de propagation dans le corps. De plus, ils sont plus courants chez les personnes âgées.
- Les deux principaux sous-types de LNH, basé sur la lignée cellulaire à partir de laquelle ils se développent, sont les lymphomes à cellules B et les lymphomes à cellules T.
- Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) représente environ un tiers de tous les lymphomes. Il est agressif et présente de nombreux sous-types. Les lymphomes à cellules T sont assez rares.
- Les patients peuvent être asymptomatiques lors de la consultation et un gonflement des ganglions lymphatiques peut être décelé par un résultat fortuit; la présence de fièvre, de sueurs nocturnes et une perte de poids peuvent ou non prédire des issues à plus long terme.
- L'observation vigilante est le traitement de référence lors de la première consultation des patients présentant des formes indolentes de LNH.
- Le traitement de référence d'un LDGCB non traité est un cycle de traitement d'association par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (protocole R-CHOP) de 21 jours.
- Le traitement classique d'un lymphome T périphérique ganglionnaire de forme agressive est l'association de cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, vincristine et prednisone (CHOP), bien que des résultats encourageants ont été obtenus avec le traitement par CHOP + étoposide (CHOEP).

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

- A. Aperçu du lymphome non hodgkinien (LNH)
- B. Épidémiologie et pathogenèse
 - 1. Lymphomes à cellules B: lymphome diffus à grandes cellules B
 - 2. Lymphome à cellule T: lymphome T périphérique
- C. Classification des lymphomes non hodgkiniens
- D. Évaluation initiale du lymphome non hodgkinien
 - 1. Diagnostic et bilan
 - 2. Signes cliniques
 - 3. Masse tumorale
- E. Stadification et évaluation des risques
- F. Traitement
 - 1. Considérations thérapeutiques relatives au lymphome non hodgkinien
 - 2. Traitement du lymphome non hodgkinien à cellules B
 - i. Traitement de première ligne
 - ii. Traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante
 - 3. Traitement du lymphome non hodgkinien à cellules T
 - i. Traitement de première ligne
 - ii. Traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante
- G. Évaluation de la réponse au traitement
- H. Suivi, effets à long terme et taux de survie
- I. Perspective future de traitement du lymphome non hodgkinien

Références

Annexe 1

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Aperçu du lymphome non hodgkinien (LNH)

Le lymphome non hodgkinien (LNH) représente un large éventail de différents types de cancers du système immunitaire, qui varient des tumeurs malignes de la forme la plus indolente à la forme la plus agressive, pour lesquelles l'étendue des ressources cliniques représente un facteur déterminant permettant la garantie d'un diagnostic précis (Miranda-Filho 2019). Le LNH peut apparaître dans quasiment toutes les parties du corps, y compris le foie, la moelle osseuse et la rate. Si on le compare au lymphome de Hodgkin, le LNH est moins prévisible en termes de propagation dans le corps. De plus, il est rarement localisé au moment du diagnostic, touche fréquemment des sites extra-ganglionnaires et présente un pronostic plus mauvais (Rademaker 2007).

Épidémiologie et pathogenèse

L'estimation de l'incidence des LNH de tous types en Europe, en 2018, était de 18,5% avec un taux de mortalité de 7,4% (tous âges confondus) (ECIS 2020). Selon les données du programme SEER, on estime à 77 240 nouveaux cas l'incidence du LNH aux États-Unis en 2020, ce qui représente 4,3% de tous les nouveaux cas de cancer (SEER, 2020). En 2018, l'estimation du nombre de nouveaux cas de LNH, à l'échelle mondiale, était de 509 393 (2,8% de tous les cancers) avec une estimation de 248 724 décès (2,6% de tous les décès dus au cancer) (Bray 2018).

Bien que le LNH puisse apparaître à tout âge, un pourcentage élevé de diagnostics de LNH a été posé chez des personnes âgées, dont le pic d'incidence a été constaté à 75 ans et plus (Cancer Research UK 2020; Miranda-Filho 2019). La fréquence relative de sous-types spécifiques du LNH varie selon les régions.

Les deux principaux sous-types de LNH, basés sur la lignée cellulaire à partir de laquelle ils se développent, sont les lymphomes à cellules B et les lymphomes à cellules T. Environ 85 à 90 % des LNH proviennent de lymphocytes B, le reste des lymphomes est issu soit des lymphocytes T, soit des cellules tueuses naturelles (NK). La maturation des lymphocytes B et T indiquent également le type de lymphome en développement. Certains types courants de lymphomes à cellules B comprennent:

- Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) (voir ci-dessous pour une description détaillée)
- Le lymphome de Burkitt
- La leucémie lymphoïde chronique
- Le lymphome folliculaire
- Le lymphome à cellules du manteau

Les types de lymphome à cellules T comprennent:

- Le lymphome T périphérique (LTP) (voir ci-dessous pour une description détaillée)
- Le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique
- Le lymphome angio-immunoblastique
- La leucémie/lymphome lymphoblastique à précurseurs T

Les progrès réalisés en matière de techniques de séquençage de nouvelle génération et de profilage de l'expression génique contribuent à la compréhension actuelle de la pathogenèse du LNH. Analogue à d'autres types de cancer, les lésions génétiques observés lors d'un LNH incluent l'activation de **proto-oncogènes** et la perturbation des gènes suppresseurs de tumeurs. Le **génom** des cellules du lymphome est assez stable. Les translocations chromosomiques représentent le principal mécanisme d'activation de **proto-oncogènes**. Ces translocations se caractérisent par une récurrence à l'intérieur de la catégorie clinico-pathologique particulière de LNH et sont représentées par clonage dans chaque tumeur. Le résultat habituel d'une translocation est une expression dérégulée d'un **proto-oncogène** (Evans 2003).

Les facteurs ayant éventuellement un effet sur le développement d'un LNH ont été étudiés de manière approfondie. Ces facteurs comprennent: troubles immunitaires, médicaments, infections, mode de vie, patrimoine génétique, catégorie ethnique, antécédents familiaux et facteurs professionnels (Armitage 2017). Il a été découvert que l'obésité est un facteur de risque du LDGCB (Castillo 2014). Certains sous-types de lymphomes LNH (p. ex., lymphome de Burkitt, lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), lymphome splénique de la zone marginale) sont associés à des infections, y compris des infections à virus d'Epstein-Barr, à *Helicobacter pylori* et à virus de l'hépatite C. Le LNH est plus fréquent chez les patients immunodéprimés, tels que des patients atteints du VIH/SIDA ou les receveurs d'une greffe d'organe.

Lymphome diffus à grandes cellules B

Environ 12,5 % des hémopathies malignes sont des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) dont le LDGCB représente de 30 à 35 % de tous les lymphomes (SEER 2020). Le LDGCB est un lymphome de forme agressive, d'évolution rapide dans les ganglions lymphatiques et souvent dans la rate, le foie, la moelle osseuse et les autres organes dont le taux de survie à 5 ans est estimé à 63,8 % (2010-2016) et un taux de 5,6 pour 100 000 nouveaux cas par an (SEER 2020).

Le LDGCB présente de nombreux sous-types et certains d'entre eux comprennent des profils histologiques à risque élevé, tels que les lymphomes à cellules B de haut grade non spécifié autrement (NOS) et les lymphomes à

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

cellules B de haut grade avec réarrangements des gènes MYC et BCL2 et/ou BCL6, également connus sous le nom de lymphomes «double hit» (LDH) ou «triple hit» (LTH). Le lymphome médiastinal primitif à cellules B et le lymphome folliculaire transformé (LFT) sont d'apparition moins fréquentes, mais représentent toutefois des sous-types importants.

Les facteurs de risque identifiés de développement d'un LDGCB comprennent: antécédents familiaux de lymphome, maladie auto-immune, VIH, séropositivité au virus de l'hépatite C, masse corporelle élevée en tant que jeune adulte et certaines expositions en milieu de travail (Morton 2014).

Lymphome T périphérique

Les lymphomes T périphériques (LTP) représentent un groupe de tumeurs hétérogènes, issues de la transformation néoplasique de lymphocytes T matures (c.-à-d., maturation post-thymique) ou de cellules tueuses naturelles (NK) matures. Les LTP sont rares et représentent environ de 10 à 15 % de tous les LNH (d'Amore 2015). Les caractéristiques cliniques, épidémiologiques, morphologiques, **immunophénotypiques**, **cytogénétiques** et moléculaires des LTP sont très variables (Pizzi 2018); le sous-type dont la prévalence est la plus élevée est le lymphome T périphérique non spécifié autrement, qui représente environ 30 % de tous les cas de lymphomes T périphériques. Les LTP sont la forme la moins bien comprise de LNH.

Il semble que la prévalence des LTP soit plus élevée parmi les populations asiatiques, sans doute due au caractère endémique du virus d'Epstein-Barr (EBV). Le rapport homme/femme est de 2/1 et l'âge médian lors du diagnostic est compris entre 60 et 70 ans, bien que les deux profils de sexes et d'âges varient en fonction des différents sous-types de LTP. Les translocations récurrentes, les mutations somatiques, les interactions hôte-tumeur, les infections virales, la dérégulation des voies de signalisation, les mécanismes de régulation épigénétique et/ou le métabolisme sont quelques-uns des facteurs susceptibles d'être impliqués dans la pathogenèse du lymphome T périphérique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une classification des LTP en trois groupes: ganglionnaire (environ 60 % des cas), extra-ganglionnaires (environ 40 % des cas) et leucémiques de formes indolente et agressive.

Classification des lymphomes non hodgkiniens

Le système de classification du LNH est complexe et en constante évolution. Le système de classification des lymphomes de l'OMS intègre les données issues des résultats cliniques, de la morphologie, de l'**immunophénotypage** et de la génétique moléculaire (Swerdlow 2016). Cette

classification a identifié jusqu'ici 65 sous-types de LNH (voir annexe 1).

Le LNH est classé, en outre, en fonction de l'agressivité de la maladie. La classification du LNH en bas grade (forme indolente) ou en haut grade (forme agressive) est utile pour déterminer l'évolution naturelle probable et la prise en charge de la maladie (Al-Naeeb 2018).

Les types LNH de forme indolente présentent un pronostic assez favorable, bien qu'ils ne puissent généralement pas être guéris à un stade clinique avancé. La plupart des patients atteints d'une maladie de forme indolente asymptomatique sont pris en charge selon l'approche «Wait and Watch» (Attendre et Observer) et il se peut qu'ils ne nécessitent jamais de traitement (Ardeshtna 2003). Un LNH indolent de stade précoce (stades I et II) peut éventuellement être traité efficacement par radiothérapie en monothérapie. Les types LNH de bas grade ou les formes indolentes du lymphome peuvent évoluer en type de haut grade. La plupart des formes indolentes sont ganglionnaires (ou folliculaires) sur le plan morphologique. En plus du lymphome folliculaire, d'autres types de LNH de bas grade comprennent:

- le lymphome à cellules du manteau,
- le lymphome de la zone marginale,
- le lymphome lymphocytaire à petites cellules/leucémie lymphoïde chronique,
- le lymphome lymphoplasmocytaire,
- le lymphome cutané.

Les LNH de forme agressive ou de haut grade ont tendance à se développer plus rapidement que les LNH de bas grade. Un nombre significatif de patients atteints d'un LNH de forme agressive peut être guéris grâce à une association thérapeutique intensive de protocoles de chimiothérapies, qui permet d'obtenir une guérison d'environ 5 % des patients. La grande majorité de rechutes surviennent au cours des deux premières années suivant le traitement. Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est le LNH de forme agressive le plus courant. D'autres types comprennent le lymphome de Burkitt et le lymphome T périphérique.

La classification des lymphomes à cellules T utilise un cadre qui s'appuie sur la différence entre les lymphocytes du système immunitaire inné, qui ne sont pas spécifiques à l'antigène, et ceux du système immunitaire adaptatif, qui sont spécifiques à l'antigène (Armitage 2017). Les caractéristiques cliniques, les aspects morphologiques, les **immunophénotypes** et les mutations génétiques récurrentes assez spécifiques caractérisent fréquemment de nombreuses entités distinctes des lymphomes à cellules T.

Reportez-vous au **module 1** pour obtenir de plus amples informations concernant les systèmes de classification utilisés couramment pour les lymphomes..

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Évaluation initiale du lymphome non hodgkinien

Diagnostic

Le diagnostic de LNH doit être posé dans un laboratoire d'hématopathologie spécialisé en interprétation morphologique des résultats et ayant la capacité de réaliser l'ensemble des analyses **phénotypiques** et moléculaires requises. Aucune analyse sanguine n'est spécifique pour poser un diagnostic de LNH. De plus, les résultats des analyses de sang classiques peuvent être normaux. Une biopsie excisionnelle du ganglion lymphatique est exigée afin de poser un diagnostic définitif. Le bilan diagnostique doit comprendre une évaluation biologique (NFS complète avec bilan métabolique différentiel et complet, des mesures des concentrations sériques en LDH (NCCN 2020). Le dépistage du virus de l'hépatite B réalisé avant l'initiation du traitement est recommandé pour les patients qui souhaitent recevoir des protocoles à base d'anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD20. De plus, le dosage sanguin de l'acide urique, le dosage de la bêta-2 microglobuline sérique et le dépistage de l'hépatite C peuvent s'avérer utiles (NCCN 2020) (**tableau 1**).

Les caractéristiques génétiques, mises en évidence par **analyses cytogénétiques** ou **hybridation in situ en fluorescence** (FISH) sont des méthodes de plus en plus importants pour définir les sous-types de LNH. La détection des virus, en particulier le virus d'Epstein-Barr, le HHV-8 (l'herpèsvirus humain type 8, qui est associé à toutes les formes de sarcome de Kaposi) et le HTLV1 (virus humain à leucémie à lymphocytes T) peut s'avérer utile pour établir un diagnostic précis (NCCN 2020a).

La réalisation d'une **immunohistochimie** (IHC) est nécessaire pour la différenciation des différents sous-types de LNH en vue de l'établissement d'un diagnostic.

L'expression du CD10 soit par cytométrie en flux, soit par immunochimie doit être déterminée pour tout lymphome à cellules B, car elle représente un facteur déterminant permettant la distinction entre plusieurs lymphomes à cellules B courants. L'expression du CD30 doit être envisagée dans les lymphomes à grandes cellules B.

Les découvertes qui ont permis d'améliorer la compréhension des dysfonctionnements génétiques dans les lymphomes à grandes cellules ont également permis d'affiner progressivement les diagnostics de LDGCB en catégories plus précises. Par ailleurs, des progrès ont été réalisés dans l'identification des sous-types de LDGCB en fonction soit de la cellule d'origine, soit des caractéristiques moléculaires et **immunophénotypiques**. L'amélioration de la compréhension de la pathogenèse complexe des sous-types de LDGCB a conduit au déploiement d'efforts pour cibler le traitement avec des degrés divers de réussite. Il existe, cependant, peu de données relatives à l'utilisation de sous-types de la maladie pour différencier les traitements (Liu 2019).

Dans les lymphomes à cellules T, les données relatives aux gènes du récepteur des lymphocytes T et la cellule d'origine jouent un rôle essentiel à la fois dans la biologie tumorale et le comportement clinique, soulignant ainsi la pertinence clinique de ces données à la lumière d'un nombre croissant d'options thérapeutiques ciblées (d'Amore 2015).

Reportez-vous au **module 1** pour obtenir de plus amples informations concernant les procédures de diagnostic utilisés couramment pour les lymphomes.

Tableau 1. Procédures essentielles et utiles (dans certaines conditions) relatives au bilan diagnostique

Procédures et examens fondamentaux:	Antécédents médicaux et examen clinique Indice de performance Évaluation des symptômes B Numération formule sanguine complète, chimie du sang, y compris dosages de la lactico-déshydrogénase (LDH) et de l'acide urique Dépistage de l'hépatite B ¹ Biopsie excisionnelle ou incisionnelle du ganglion lymphatique/lymphome Immunophénotypage approprié pour établir le diagnostic TEP/TDM du corps entier Caryotype ou FISH Calcul du score de l'Index pronostique international (IPI)
Procédures et examens utiles:	Analyse moléculaire pour détecter le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR) clonal ² Dépistage du VIH et de l'hépatite C TDM du cou et de la tête Dépistage du EBV ² Échocardiogramme (si une chimiothérapie à base d'anthracycline est indiquée) Biopsie de la moelle osseuse (dans certains cas) Ponction lombaire (si une maladie du SNC est suspectée)
¹ lymphome diffus à grandes cellules B; ² lymphome T périphérique CNS, système nerveux central FISH, hybridation in situ en fluorescence Sources: d'Amore 2015; NCCN 2020a; NCCN 2020b; Tilly 2015	

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Signes cliniques

Le LNH peut toucher tous les organes du corps humain. Une multitude de présentations est possible et les symptômes sont susceptibles de ressembler à ceux d'un large éventail d'autres maladies (Armitage 2017). La lymphadénopathie se rapportant à l'hypertrophie d'un seul ou de plusieurs ganglions lymphatiques ou la splénomégalie sont fréquemment mises en évidence lors de la consultation initiale. Le gonflement se développe sur plusieurs mois, voire plusieurs années, sous forme de lymphome de bas grade, mais à une vitesse nettement plus rapide en cas de lymphome de haut grade. Près d'un tiers des patients présentent une maladie extra-ganglionnaire pouvant toucher presque tous les organes ou tissus.

Dans le LNH, les ganglions lymphatiques touchés peuvent être

- Contigus: les ganglions lymphatiques touchés sont adjacents les uns aux autres ou
- Non contigus: les ganglions lymphatiques touchés ne sont pas adjacents les uns aux autres, mais sont du même côté du diaphragme.

La présence de symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) sont des signes d'une maladie disséminée qui peuvent, mais pas nécessairement, aboutir à une issue défavorable en cas de LNH. Les patients peuvent être asymptomatiques lors de la consultation et, dans certains cas, une hypertrophie des ganglions lymphatiques est détectée lors d'une découverte fortuite. Une tumeur solide extra-ganglionnaire singulière peut ressembler à d'autres formes de cancer.

Masse tumorale

Contrairement aux ganglions de tailles définies permettant d'établir la charge tumorale du lymphome de Hodgkin, il y a un manque de conformité concernant la taille des ganglions pour établir la charge tumorale du LNH. Dans le LDGCB, la taille de référence des ganglions pour désigner une masse est généralement de 6 à 10 cm.

Stadification et évaluation des risques

La technique d'imagerie par TEP-TDM, qui s'applique généralement à tous les lymphomes, est privilégiée pour la stadification du LNH en raison de sa sensibilité plus élevée que celle du TDM seul. Dans le LDGCB, l'examen par TEP entraîne une surstadification pour environ 15 % des patients (El-Galaly 2018).

Les scanners de prétraitement initiaux doivent être effectués en fonction de l'état clinique du patient. Pour un lymphome de forme agressive, tel que le LDGCB, il convient de réaliser les scanners dans un délai de 4 semaines.

Le système de stadification d'Ann Arbor (**tableau 2**) est le système le plus couramment utilisé pour établir la classification de la plupart des sous-types de LNH. Le système s'appuie sur la localisation de la maladie dans le corps. Reportez-vous au **module 1** pour obtenir des informations générales concernant les systèmes de stadification utilisés pour les lymphomes.

Tableau 2. Système de stadification d'Ann Arbor

Stade I	Atteinte d'un seul ganglion lymphatique ou d'une seule région de ganglions lymphatiques ou, atteinte d'un organe ou d'un site différent d'un ganglion lymphatique (extra-ganglionnaire), mais sans propagation à d'autres organes ou ganglions lymphatiques.
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs régions de ganglions lymphatiques du même côté du diaphragme.
Stade IIE	Atteinte localisée d'un seul organe ou site extra-lymphatique et d'une ou plusieurs régions lymphatiques du même côté du diaphragme.
Stade III	Atteinte de régions de ganglions lymphatiques des deux côtés du diaphragme, avec ou sans atteinte partielle d'un organe ou d'un site extra-ganglionnaire au-dessus ou en dessous du diaphragme.
Stade IV	Maladie généralisée, comprenant des atteintes multiples d'un ou plusieurs sites extra-ganglionnaires, tels que la moelle osseuse.
Source: Tilly 2015	

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

La présence ou l'absence de symptômes de fièvre, de perte de poids inexpliquée ou de sueurs nocturnes importantes liés à la maladie ne semblent pas correspondre à une issue de l'un des scores pronostiques utilisés couramment pour le LNH. Le pronostic du LDGCB s'appuie sur des facteurs cliniques, moléculaires et génétiques, ainsi que sur le niveau de réponse du traitement d'induction (Jain 2019).

L'évaluation des risques de LNH repose fréquemment sur les scores pronostiques provenant de simples données cliniques. Plusieurs systèmes permettant de prédire le

pronostic et d'établir une recommandation de traitement ont été développés pour le LNH. L'exemple le plus frappant d'un score pronostique clinique est l'Index pronostique international (IPI), qui a été développé pour les lymphomes à cellules B et à cellules T de forme agressive, mais il constitue un modèle prédictif dans la quasi-totalité des sous-types de LNH (Armitage 2017). L'IPI s'appuie sur cinq facteurs de risque personnels (**tableau 3**). Les index pronostiques ont été développés pour le lymphome folliculaire (IPIFL) et pour le lymphome à cellules du manteau (IPIM).

Tableau 3. L'Index pronostique international (IPI)

Facteurs de risque (tous les patients) (1 point pour chaque facteur présent)	Âge > 60 ans Taux de LDH sérique supérieur à la valeur normale la plus élevée Stade 3 ou 4 Indice de performance ECOG de 2 à 4 Sites extra-ganglionnaires dans 2 ou plusieurs sites
Catégories de risques	Faible (0 ou 1 point) Intermédiaire-faible (2 points) Intermédiaire-élevé (3 points) Élevé (de 4 à 5 points)
Facteurs de risque (patients ≤ 60 ans) (1 point pour chaque facteur présent)	Taux de LDH sérique supérieur à la valeur normale maximale Stade 3 ou 4 Indice de performance ECOG de 2 à 4
Catégories de risques	Faible (0 point) Intermédiaire-faible (1 point) Intermédiaire-élevé (2 points) Élevé (3 points)
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactico-déshydrogénase sérique Adapté de: Zhou 2014	

Une maladie extra-ganglionnaire et le stade d'une maladie sont des composants essentiels du système de score IPI soulignant l'importance d'utiliser des techniques d'imagerie sensibles, tels que l'examen par TEP-TDM. Bien qu'il existe plusieurs outils pour déterminer le pronostic du LNH, l'IPI est l'outil clinique le plus souvent recommandé dans les directives sur les pratiques professionnelles, tels que ceux développés par le NCCN et l'ESMO.

Traitement

Considérations thérapeutiques relatives au lymphome non hodgkinien

Généralement, l'observation vigilante (parfois nommée «surveillance active») est l'approche thérapeutique de référence lors de la première consultation des patients présentant des formes indolentes de LNH (p. ex. lymphome folliculaire, lymphome lymphoplasmocytaire) (**tableau 4**). Une biopsie peut être réalisée chez des patients présentant une rechute de la maladie afin d'identifier le profil histologique du lymphome. Le passage à un profil histologique plus agressif nécessite souvent une modification du protocole et du type de traitement.

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Tableau 4. Aperçu des options thérapeutiques pour les types de LNH de forme indolente sélectionnés

Type	Consultation	Traitement initial	Traitement d'une maladie progressive ou récidivante
Lymphome folliculaire	Atteinte ganglionnaire généralisée, atteinte splénique/de la moelle osseuse; réarrangement du gène BCL2	Stades 1 et 2: observation vigilante, radiothérapie, rituximab Stade 2 (hypertrophie des ganglions lymphatiques) et 3: approche «Attendre et observer»; radiothérapie des ganglions touchés; maladie symptomatique: rituximab ou obinutuzumab + chimiothérapie; thérapie ciblée; lénalidomide; immunothérapie	Observation vigilante en cas de maladie asymptomatique de stade avancé; cycle de traitement répété par rituximab + chimiothérapie; bendamustine + obinutuzumab; radioimmunothérapie; une greffe autologue ou allogénique peut être envisagée.
Lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulinémie de Waldenström	Atteinte de la moelle osseuse/splénique/ des ganglions lymphatiques; syndrome d'hyperviscosité éventuel	Surveillance; plasmaphérèse (éventuel); rituximab ± ibrutinib; analogues nucléosidiques; R-CHOP	Greffe autologue ou allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans certains cas sélectionnés
Lymphome de la zone marginale Lymphome gastrique MALT (également appelé extra-ganglionnaire)	Antécédents fréquents de maladie auto-immune; lésions gastriques	Antibiothérapie pour infection à <i>Helicobacter pylori</i> sous-jacente; observation vigilante	Radiothérapie; chlorambucil, bendamustine, rituximab, lénalidomide
Lymphome splénique de la zone marginale	Splénomégalie, atteinte du sang périphérique ou de la moelle osseuse	Observation vigilante; splénectomie; analogues de rituximab ± de la purine ou agents alkylants	Ibrutinib; lénalidomide
Lymphome ganglionnaire	Lymphadénopathie disséminée avec ou sans atteinte du sang ou de la moelle osseuse; symptômes B	Observation vigilante; radiothérapie; rituximab + bendamustine; rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone (R-CVP)	
Lymphome cutané à cellules T	Il se développe principalement au niveau de la peau, il peut devenir systémique; large spectre de sous-types	Les traitements topiques associés à un traitement par rayons ultraviolets ou faisceaux d'électrons; radiothérapie de la zone localisée de la maladie; observation vigilante; polychimiothérapie à base de doxorubicine pour traiter une maladie disséminée	Romidepsine; vorinostat; mogamulizumab; brentuximab védotine
MALT, lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses gastriques; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, chlorhydrate de doxorubicine (hydroxydaunomycine), sulfate de vincristine (Oncovin), prednisone Sources: Leukemia & Lymphoma Society 2020; McNamara 2020; Zucca 2020			

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Le taux de survie à 5 ans pour les patients adultes diagnostiqués avec un LNH est de 72,7 % (données de 2010-2016, SEER 2020), bien qu'il existe une variation importante de la survie en fonction du sous-type de la maladie. Les stratégies thérapeutiques doivent donc être adaptées selon certains facteurs, comme le sous-type, le score IPI et les comorbidités. Une inclusion dans un essai clinique, dès que possible, doit être fortement envisagé.

Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B

Traitement de première ligne

En raison de la nature agressive du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et du tableau clinique habituel des patients présentant une lymphadénopathie à augmentation rapide du volume des ganglions lymphatiques et des symptômes généraux, un traitement immédiat est justifié (Liu 2019). Le traitement de référence d'un LDGCB non traité est un cycle de traitement de 21 jours par rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) (NCCN 2020a), avec des rémissions à long terme rapportés dans des essais cliniques chez près de deux tiers des patients (Ayers 2020). Le protocole R-CHOP peut être suivi d'une radiothérapie ciblant les sites atteints pour les patients atteints ou non d'une maladie non volumineuse (NCCN 2020a). L'intensité de la dose administrée dans le protocole R-CHOP peut varier proportionnellement à l'âge du patient, à son état physique général et au stade de la maladie. De plus en plus de résultats montrent que le LDGCB présente de nombreux sous-types qui ne sont pas tous traités de manière optimale par une approche.

Un traitement à forte dose et un traitement de rattrapage par cellules souches autologues, en tant que traitement de consolidation pour les patients en première rémission complète après un traitement d'induction, ne présentent pas de bénéfices visibles par rapport au protocole R-CHOP. C'est pourquoi, ils ne sont pas systématiquement recommandés.

Les patients qui présentent des facteurs de risques élevés, tels que des anomalies cytogénétiques, une maladie volumineuse ou ceux diagnostiqués avec un lymphome à cellules B de haut grade peuvent présenter des résultats médiocres lorsqu'ils sont traités par un traitement de référence de première ligne par R-CHOP. Une alternative au traitement de première ligne pour ces patients est une immunochimiothérapie intensive, par exemple, par étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et rituximab (DA-EPOCH-R) à dose ajustée; un traitement par rituximab plus cyclophosphamide hyperfractionnée, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone alternés avec le méthotrexate et la cytarabine (R-HyperCVAD); ou un traitement par

rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate à forte dose alternés avec l'ifosfamide, l'étoposide et la cytarabine (R-CODOX/M-IVAC) dans des paramètres expérimentaux et de traitement de référence (Ayers 2020). Toutefois, une étude clinique récente a mis en évidence une absence de bénéfices en terme de survie avec le protocole EPOCH-R à dose ajustée par rapport au protocole R-CHOP présentant une incidence significativement plus élevée d'événements indésirables de grade ≥ 3 dans le groupe recevant le traitement par EPOCH-R à dose ajustée (Bartlett 2019).

Les patients présentant un IPI à risque intermédiaire-élevé et élevé, en particulier ceux présentant plus d'un site extra-ganglionnaire ou dont le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) est élevé et de > 60 ans présentent un risque plus élevé de rechute du lymphome du système nerveux central (SNC). L'atteinte du SNC tend à apparaître de manière précoce, soit pendant les cycles de chimiothérapie systémique ou peu de temps après la fin du traitement (McKay 2020). La méthode optimale permettant d'administrer un traitement prophylactique par méthotrexate à forte dose, par voie intrarachidienne versus intraveineuse, a soulevé un débat avec l'avènement du traitement par rituximab. De plus, il n'existe aucune preuve solide que le traitement prophylactique prévient le risque de rechute de lymphome du SNC. S'il existe une indication d'un traitement prophylactique du lymphome du SNC, un traitement par méthotrexate à forte dose administré par voie intraveineuse, dès que possible, dans le cadre du traitement de première ligne, est recommandé (McKay 2020).

Traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante

Au moment de la progression ou de la rechute de la maladie, le traitement de référence pour les patients éligibles à une greffe est la chimiothérapie de rattrapage, suivie d'un traitement de consolidation par greffe autologue de cellules souches (Liu 2019) en tant que traitement à visée curative chez les patients atteints d'une maladie chimiosensible (Ayers 2020). Chez les patients de < 65 à 70 ans présentant un bon indice de performance et aucun dysfonctionnement organique majeur, l'ESMO recommande un traitement par rituximab associé à une chimiothérapie, suivi d'une chimiothérapie à forte dose et d'une greffe autologue (Tilly 2015). Il convient, toutefois, de considérer les toxicités potentielles des protocoles. Les patients qui ne sont pas éligibles au traitement à forte dose peuvent être traités par les mêmes protocoles ou par d'autres protocoles, tels que le protocole R-GEMOX (rituximab, gemcitabine, oxaliplatine).

La [thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique](#) (cellules CAR-T) joue un rôle de plus en plus important et en constante évolution dans le traitement des patients atteints d'une maladie réfractaire ou récidivante

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

(Liu 2019). L'axicabtagène ciloleucel et le tisagenlecleucel sont des médicaments ayant reçu une AMM de la FDA pour le traitement des patients adultes atteints d'un LDGCB récidivant ou réfractaire, de lymphomes à cellules B de haut grade et dans des cas de transformation histologique du lymphome folliculaire en LDGCB chez les patients dont deux ou plusieurs schémas thérapeutiques systémiques ont été un échec (Zelenetz 2019). Ces agents **CAR-T** doivent uniquement être délivrés et administrés dans des établissements de santé dotés de services de soutien appropriés. Des travaux de recherche menés dans ce domaine thérapeutique, ainsi que sur d'autres nouveaux agents thérapeutiques sont actuellement en cours.

Traitement du lymphome T périphérique ganglionnaire

Traitement de première ligne

Le très grand nombre de sous-groupes de lymphomes T périphériques rend la réalisation d'essais cliniques difficile et signifient que les directives thérapeutiques sont souvent basées sur les avis d'experts (Armitage 2017). Le traitement d'association par cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine (doxorubicine), vincristine (Oncovin) et prednisone (CHOP), ou certaines variantes, est le protocole le plus couramment utilisé pour traiter un lymphome T périphérique ganglionnaire de forme agressive (d'Amore 2015). Le protocole CHOP + étoposide (CHOEP) permet d'obtenir des taux de réponse complète plus élevés par rapport à ceux du protocole CHOP (respectivement, 88 % vs 79 %) chez les patients ≤ 60 ans dans une étude européenne plus ancienne (Pfreundschuh 2004). Ce protocole, suivi d'une greffe autologue de cellules souches initiés chez des patients chimiosensibles et éligibles à une greffe permettent d'atteindre une survie sans progression et une survie globale favorables en dehors d'une étude clinique (d'Amore 2015).

Plusieurs sous-types de lymphomes T périphériques expriment l'antigène CD30. Des améliorations significatives en matière de **survie sans progression** (SSP) et de **survie globale** (SG) ont été montrées avec le traitement initial par brentuximab védotine, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone par rapport au traitement de référence (protocole CHOP) pour les patients présentant un lymphome T périphérique CD30+ (Horwitz 2019). Les résultats de cet essai clinique soutiennent le potentiel de ce nouveau protocole (A + CHP) afin qu'il devienne un nouveau traitement de référence pour ces patients.

Traitement d'une maladie réfractaire ou récidivante

Hélas, la durée de la réponse au traitement est souvent brève et des rechutes sont fréquentes dans cette population. Le Brentuximab védotine (BV) est le seul traitement de rattrapage approuvé à l'échelle

internationale. De plus, il n'existe actuellement aucun traitement de référence pour le lymphome T périphérique ganglionnaire récidivant ou réfractaire (d'Amore 2015). D'autres options thérapeutiques comprennent une polychimiothérapie, par exemple, par DHAP (dexaméthasone, cytarabine à forte dose, cisplatine) ou par ICE (ifosphamide, étoposide, carboplatine) chez les patients chimiosensibles, suivie d'une greffe allogénique de cellules souches chez des patients éligibles et de bonne condition physique ou une greffe allogénique utilisant un conditionnement myéloablatif ou un conditionnement d'intensité réduite (NCCN 2020b). Un résumé des résultats d'étude de recherche clinique indique que la durée des bénéfices d'un traitement à forte dose, suivi d'une greffe autologue, était inférieure à celle obtenue avec la greffe allogénique chez des patients atteints d'une maladie réfractaire ou récidivante (NCCN 2020b).

Radiothérapie

Les lymphomes T périphériques semblent quelque peu moins radiosensibles que les lymphomes à cellules B de forme agressive. C'est pourquoi, l'administration de doses de rayonnement plus fortes peut s'avérer nécessaire en cas de radiothérapie prévue. Une radiothérapie palliative peut être utilisée pour traiter localement une maladie symptomatique.

Évaluation de la réponse au traitement

Dans la plupart des centres de traitement, un examen par TEP-TDM de fin de traitement est réalisé non seulement pour évaluer l'efficacité du traitement et donc la rémission complète, mais également pour prédire la **survie sans maladie**. Les résultats du scanner sont ensuite évalués à l'aide de l'échelle en 5 points de Deauville [voir module 1]. Une restadification intermédiaire est réalisée après 1 à 3 cycles de chimiothérapie. Ces études de stadification répétées contribuent à la prise de décisions thérapeutiques concernant le type, le moment et la dose du prochain traitement qui conviennent le mieux au patient.

Suivi, effets à long terme et taux de survie

Il n'existe aucune preuve concluante que l'imagerie de surveillance soit en mesure d'améliorer la survie en cas de LNH (Armitage 2017). L'objet du suivi doit être centré sur les questions de survie.

Une radiothérapie du bassin et des doses cumulées importantes de cyclophosphamide ont été associées à un risque élevé de stérilité permanente. Pendant près de 30

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

ans suivant le diagnostic, les patients présentent un risque significativement élevé de développer des cancers primitifs secondaires, en particulier ceux localisés à certaines zones, comme:

- Poumon
- Cerveau
- Rein
- Vessie
- Mélanome
- Lymphome de Hodgkin
- Leucémie non lymphoïde aiguë

Des informations détaillées concernant le suivi et l'évaluation des complications à long terme et des soins infirmiers qui leurs sont associés sont présentées dans le **module 4**.

Perspective future de traitement du lymphome non hodgkinien

La technologie et les connaissances sont en constante évolution afin de mieux comprendre la pathogenèse unique de chaque sous-type de LNH. Les progrès réalisés dans les domaines des technologies de bio-informatique et d'édition de gènes en médecine translationnelle conduiront finalement à des progrès significatifs en matière d'identification des mutations, qui pourront être traduites en cibles thérapeutiques (Liu 2019). Un traitement ciblé permettra à l'avenir de faire la différence dans les issues, en particulier chez les patients qui présentent une maladie réfractaire ou récidivante.

Références

Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:516-22

Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018; 362:k3204 doi: 10.1136/bmj.k3204

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2017; 390:298-310

Ayers EC, Li S, Medeiros LJ, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. *Cancer* 2020; 126:293-303

Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large b-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019; 37:1790-1799

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68:394-424

Cancer Research UK. Disponible sur: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence?_ga=2.243216258.1488539145.1595238355-525043077.1595238355. Consulté en juillet 2020

Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, et al. Obesity is associated with increase relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14:122-130

d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26(Suppl 5): v108-v115

El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. *Semin in Nuc Medicine* 2017; 48:4-16

European Cancer Information System (ECIS) 2020. Consulté sur <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>, juin 2020

Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003; 362:139-146

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:229-240

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

Leukemia & Lymphoma Society. Consulté sur: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/treatment/treatment-for-indolent-nhl-subtypes>, juin 2020

Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94:604-616

McKay P, Wilson MR, Chaganti S, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haem* 2020; 190:708-714

McNamara C, Montoto S, Eyre TA et al. The investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haem* 2020; doi: 10.1111/bjh.16872

Miranda-Filho A, Pineros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2019; 30:489-499

Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014: 130–144

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Téléchargé sur: <https://seer.cancer.gov/>, consulté en juin 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Consulté en juin 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on T-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Consulté en juin 2020

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without eoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104:626-633

Pizzi M, Margolskee E, Inghirami G. Pathogenesis of peripheral T cell lymphoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2018; 13:293-320

Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin* 2007; 45:69-83

Swerdlow SH, Campo E, Pileri AS, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127:2375-2390

Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v116-v125

Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. B-cell lymphomas, version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17:650-661

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014; 123:837-842

Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31:17-29

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Annexe 1: Classification des sous-types du lymphome non hodgkinien¹

Néoplasies à cellules B matures:

- Leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire à petites cellules
- Lymphocytose monoclonale à cellules B
- Leucémie prolymphocytaire à cellules B
- Lymphome splénique de la zone marginale
- Leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome ou leucémie splénique à cellules B inclassable²
- Lymphome à petites cellules B diffus de la pulpe rouge splénique²
- Variante de la leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome lymphoplasmocytaire
- Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses
- Lymphome ganglionnaire de la zone marginale
- Lymphome pédiatrique ganglionnaire de la zone marginale²
- Lymphome folliculaire
- Néoplasie folliculaire in situ
- Lymphome folliculaire de type pédiatrique
- Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4²
- Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire
- Lymphome à cellules du manteau
- Néoplasie à cellules du manteau in situ
- LDGCB, NOS
- Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T ou histiocytes
- LDGCB primitif du SNC
- LDGCB cutané primitif de type membre inférieur
- LDGCB EBV positif, NOS
- Ulcère monocutané EBV+²
- LDGCB associé à une inflammation chronique
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome médiastinal (thymique) primitif à grandes cellules B
- Lymphome intravasculaire à grandes cellules B
- Lymphome à grandes cellules B ALK+
- Lymphome plasmablastique
- Lymphome primitif d'épanchement
- LDGCB à herpèsvirus humain type 8 positif, NOS²
- Le lymphome de Burkitt
- Lymphome de Burkitt avec aberrations du chromosome 11q²
- Lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements de BCL2 et MYC ou de BCL6 et MYC²
- Lymphome à cellules B de haut grade, NOS²
- Lymphome à cellules B inclassable avec des caractéristiques intermédiaires entre le LDGCB et le lymphome de Hodgkin classique

¹Néoplasies plasmocytaires, lymphomes de Hodgkin, syndromes lymphoprolifératifs post-greffe et tumeurs des cellules histiocytaires et cellules présentatrices d'antigènes ne figurent pas dans cette liste. ² Entités provisoires

SNC, système nerveux central; LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B; EBV, virus d'Epstein-Barr; NOS, non spécifié autrement

Adapté de: Armitage 2017

Module III: Le lymphome non hodgkinien chez l'adulte: Diagnostic – Stadification - Traitement

Néoplasies à cellules T matures et à cellules tueuses naturelles (NK):

- Leucémie prolymphocytaire à cellules T
- Leucémie à grands lymphocytes granuleux T
- Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK²
- Leucémie agressive à cellules NK²
- Syndromes lymphoprolifératifs à cellules T EBV+ chez l'enfant
- Leucémie ou lymphome à cellules T de l'adulte
- Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal
- Lymphome T associé à une entéropathie
- Lymphome T monomorphe intestinal épithéliotrope
- Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif²
- Lymphome T hépatosplénique
- Lymphome T sous-cutané à type de panniculite
- Mycose fongioïde
- Syndrome de sézary
- Syndrome lymphoprolifératif sous-cutané primitif à cellules T CD30+
- Papulose lymphomatoïde
- Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules
- Lymphome T cutané primitif épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif²
- Lymphome T cutané primitif acral à cellules T CD8+
- Syndrome lymphoprolifératif sous-cutané primitif à petites ou moyennes cellules T CD4+²
- Lymphome T périphérique, NOS
- Lymphome T angio-immunoblastique
- Lymphome T folliculaire²
- Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+
- Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-
- Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires²

¹Néoplasies plasmocytaires, lymphomes de Hodgkin, syndromes lymphoprolifératifs post-greffe et tumeurs des cellules histiocytaïres et cellules présentatrices d'antigènes ne figurent pas dans cette liste. ² Entités provisoires

SNC, système nerveux central; LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B; EBV, virus d'Epstein-Barr; NOS, non spécifié autrement

Adapté de: Armitage 2017

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

En bref:

- La bléomycine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction pulmonaire en raison du risque élevé de toxicité pulmonaire sévère et fatal.
- Le syndrome de libération de cytokines peut apparaître lors de certains types d'immunothérapies, par exemple, par anticorps monoclonaux bispécifiques et par cellules CAR-T
- Malgré les progrès réalisés en matière d'ajustement des intensités de doses administrées et d'administration de la radiothérapie, des effets secondaires fréquents, tels qu'une radiodermite, des nausées et des vomissements peuvent survenir en fonction de la zone du corps à traiter.
- Étant donné les séquelles à long terme du traitement, les patients doivent être informés sur et se conformer à la nécessité d'effectuer régulièrement des visites médicales.
- L'incidence de tumeurs malignes secondaires augmente à mesure que le temps s'écoule depuis le traitement et nécessite donc un suivi strict et d'informer les patients sur ce risque.
- Une maladie cardiovasculaire survenant à la suite d'un traitement de lymphome représente la principale cause de décès non liée au cancer chez les personnes ayant survécu à un lymphome.

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

- A. Prise en charge des effets secondaires dus au traitement du lymphome et traitement du lymphome
 - 1. Effets secondaires dus au traitement systémique
 - 2. Complications fréquentes survenant avant, pendant et immédiatement après le traitement
 - 3. Effets secondaires de la radiothérapie
- B. Prise en charge du patient subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- C. Soutien et aide à la prise de décision partagée
 - 1. Composantes
 - 2. Facteurs relatifs aux patients ou aux professionnels de santé dans la prise de décision partagée
 - 3. Stratégies de mise en œuvre
- D. Survie au cancer
 - 1. Qualité de vie liée à la santé
 - i. Capacités cognitives
 - ii. Changements émotionnels
 - iii. Sexualité
 - iv. Stratégies d'adaptation
 - 2. Fertilité et planification familiale
- E. Soins de suivi
 - 1. Période post-traitement
 - 2. Suivi à long terme

Références

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Prise en charge des effets secondaires du traitement du lymphome

Effets secondaires dus au traitement systémique

À l'égard de tous les médicaments et agents chimiothérapeutiques administrés, les patients et leurs soignants doivent recevoir des informations sur:

- Le mécanisme d'action;
- La voie et la durée d'administration;
- Les effets indésirables éventuels et attendus;
- Les mesures de soins personnels.

Les effets secondaires dus aux agents systémiques fréquemment utilisés dans le traitement des lymphomes et les mesures associées aux soins infirmiers et aux patients pour prévenir ou traiter ces effets sont présentés dans les **tableaux 1** et **2**. Il existe certains agents qui, en raison soit de leur mode d'action, soit des effets indésirables accompagnés d'un risque pouvant mettre en jeu le pronostic vital, doivent faire l'objet d'une mention spéciale. Ces agents sont les suivants:

La **bléomycine** doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une altération de la fonction pulmonaire, une altération de la fonction rénale, ceux recevant une radiothérapie thoracique concomitante, l'administration concomitante de cisplatine, cyclophosphamide, méthotrexate ou doxorubicine, ceux de plus de 40 ans et l'utilisation d'un **facteur de stimulation des colonies de granulocytes (FSC-G)** pendant le traitement (NCCN 2020; Andersen 2019). Ces facteurs de risque peuvent prédisposer le patient à une toxicité pulmonaire due à la prise de bléomycine, qui peut s'avérer sévère et fatale.

L'administration concomitante de **brentuximab védotine** et de bléomycine peut augmenter le risque de toxicité pulmonaire; la bléomycine doit être arrêtée avant l'initiation du traitement par brentuximab védotine (Seattle Genetics 2012). La neuropathie périphérique est généralement de nature sensorielle, mais des cas de neuropathie motrice ont été signalés. La neuropathie périphérique apparaît en cas de doses cumulées et survient, généralement, plusieurs mois après le début du traitement. Les symptômes disparaissent généralement en l'espace d'environ 7 semaines, mais les patients peuvent présenter des symptômes résiduels, qui comprennent une hypoesthésie, une hyperesthésie, une paresthésie, une gêne, une sensation de brûlure, une douleur ou faiblesse neuropathique. Ces symptômes peuvent nécessiter une

modification ou un arrêt de la dose administrée au patient. Des réactions sévères liées à la perfusion peuvent survenir et se manifester par une respiration sifflante, des difficultés respiratoires, de l'urticaire, des démangeaisons et un gonflement. En cas de réaction, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et de façon définitive et il faut initier un traitement médical approprié (Seattle Genetics 2012). Les patients présentant une tumeur à prolifération rapide ou une charge tumorale élevée et une charge tumorale élevée peuvent présenter un risque accru de développer un syndrome de lyse tumorale après l'administration de brentuximab védotine.

Le **méthotrexate** doit être administré avec précaution aux patients âgés en raison de l'augmentation du risque de toxicité due à une diminution des fonctions hépatique et rénale, ainsi qu'une diminution du taux d'acide folique. Une diminution de la dose, ainsi qu'une surveillance sont recommandées afin de déceler les signes précoces de toxicités (Mayne Pharma 2003). L'utilisation de leucovorine est nécessaire dans certains schémas posologiques de méthotrexate (généralement après des doses de méthotrexate > 500 mg/m²) pour «sauver» sélectivement les cellules saines des effets indésirables du méthotrexate en raison de l'inhibition de la production d'un taux réduit d'acide folique.

L'encéphalopathie induite par l'**ifosfamide** peut survenir de 1 à 4 jours après son administration et peut persister de 1 à 30 jours. La plupart des cas sont réversibles. Les symptômes non spécifiques comprennent des symptômes extra-pyramidaux, une incontinence fécale ou urinaire, des crises convulsives, une somnolence, une confusion, une amnésie, une psychose maniaco-dépressive, des hallucinations et autres troubles psychiatriques. La sévérité des symptômes peut aller de la somnolence ou l'agitation légère due à des hallucinations au coma profond. L'encéphalopathie peut être dose-dépendante; les risques augmentent avec des durées de perfusion plus courtes. Pour diminuer l'incidence et la sévérité de la toxicité vésicale, il faut veiller à une hydratation suffisante tout en surveillant étroitement l'équilibre hydrique, et administrer, si nécessaire, du mesna, un agent uroprotecteur. Une analyse urinaire doit être effectuée afin de détecter la présence d'érythrocytes qui peut précéder l'apparition d'une cystite hémorragique.

Bien que des études continuent à être menées sur certains types de cancers, la **thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T)**, qui consiste à modifier les lymphocytes T d'un patient afin qu'ils ciblent et éliminent les cellules cancéreuses, offre des résultats prometteurs en matière de traitement des lymphomes et a été approuvée pour la traitement du LDGCB. Seul le syndrome de libération des cytokines est dû au traitement par CAR-T. Il s'agit d'un événement indésirable grave lié au système immunitaire qui peut s'avérer fatal s'il n'est

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

pas identifié et traité à un stade précoce (voir ci-dessous pour la prise en charge de ce syndrome). Une autre complication significative de la thérapie par cellules CAR-T est le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (ICANS). Ce syndrome représente un ensemble de symptômes allant de tremblements légers à un œdème cérébral et dans une minorité des cas, il

conduit à la mort. Pour garantir la sécurité des patients, il est donc primordial que le traitement par cellules CAR-T soit administré par des professionnels de santé non seulement formés à l'administration de cette thérapie et à la prise en charge des effets indésirables, mais également qualifiés pour fournir des soins de haute qualité.

Tableau 1. Effets secondaires dus aux agents utilisés fréquemment dans le traitement des lymphomes et leur traitement par des soins infirmiers

Médicament/classe/voie	Effets secondaires éventuels	Prise en charge par les soins infirmiers
Bendamustine Agent alkylant Voie IV	Réactions liées à la perfusion; myélosuppression ; symptômes GI (anorexie, constipation, diarrhée, nausées/vomissements, stomatite); fatigue; réactions au site d'injection; réactions cutanées (éruptions cutanées)	Envisager une prémédication pour éviter des réactions liées à la perfusion; évaluer les réactions liées à la perfusion (fièvre, frissons, prurit, éruption cutanée) pendant ou immédiatement après la perfusion; fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes d'infection et de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé
Bléomycine Antibiotique antitumoral Voie IV	(Voir ci-dessus); éruption cutanée, pneumopathie; réactions fébriles; réactions liées à la perfusion	Prémédication par hydrocortisone ou antipyrétiques ou antihistaminiques pour prévenir l'apparition de réactions fébriles; informer les patients sur les signes ou symptômes de fibrose pulmonaire (toux sèche non productive ou dyspnée d'effort)
Brentuximab védotine Conjugué anticorps-médicament Voie IV	(Voir ci-dessus). Neuropathie périphérique; réactions liées à la perfusion; anémie, neutropénie , thrombocytopénie	Prémédication pour prévenir des réactions éventuelles liées à la perfusion (frissons, nausées, dyspnée, prurit, pyrexie, toux); fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes d'infection et de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé
Corticoïdes (dexaméthasone, prednisone) Voie orale	Fatigue , amincissement de la peau, insuffisance surrénale, hyperglycémie, augmentation du risque d'infection, leucocytose, amincissement des os, ostéoporose, changements d'humeur, changements de personnalité, prise de poids, baisse de la libido	Surveiller l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie; Informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé. Indiquer au patient d'arrêter les corticoïdes de manière progressive
Cyclophosphamide Agent alkylant Voie orale	Dysfonctionnement cardiaque (lié à la dose); nausées ou vomissements; myélosuppression ; cystite hémorragique; hyperuricémie; stérilité; tumeurs malignes secondaires	Fournir des antiémétiques en prophylaxie; surveiller les modifications transitoires de l'ECG, dyspnée, tachypnée, rétention d'eau; encourager l'apport hydrique; informer les patients sur l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection et les mesures préventives; surveiller les signes ou symptômes du SLT ; surveillance à plus long terme afin de détecter des tumeurs malignes secondaires; consulter un spécialiste de la fertilité
Cytarabine (également connue sous le nom d'arabinofuranosyl cytidine [ARA-C]) Antimétabolite Voie IV	Myélosuppression ; éruption cutanée; troubles GI; neurotoxicité; septicémie, infections lors de fortes doses; nausées, vomissements; syndrome lié à la prise de cytarabine (symptômes pseudo-grippaux); SLT	Surveiller l'apparition de réactions allergiques, crises convulsives, perte de connaissance; fournir des antiémétiques au besoin; fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes d'infection et de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Médicament/classe/voie	Effets secondaires éventuels	Prise en charge par les soins infirmiers
Dacarbazine Agent alkylant Voie IV	Leucopénie, thrombocytopénie; nausées/vomissements/anorexie; hépatotoxicité; rougeurs du visage, sensations de picotements	Administration prophylactique d'antiémétiques; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; surveiller la fonction hépatique pendant toute la durée du traitement; certains patients peuvent nécessiter une augmentation de la dilution
Doxorubicine (hydroxydaunorubicine) Anthracycline Voie IV	Nausées, vomissements; fatigue ; alopécie ; stomatite ; sensibilité à la lumière du soleil; yeux larmoyants, perte de fertilité	Utilisation d'interventions pharmacologiques en prophylaxie de nausées ou vomissements (benzodiazépines), pour des nausées ou vomissements aigus (antagonistes du récepteur 5-HT3, dexaméthasone, aprepitant, benzodiazépine); maintenir des glaçons dans les joues ou sucer des glaçons/boire de l'eau glacée pendant l'administration; évaluer l'état cardiaque avant l'initiation du traitement; fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes d'infection et de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; s'adresser à un spécialiste de la fertilité
Étoposide Alcaloïde végétal Voie orale	Neutropénie , thrombocytopénie ; alopécie ; nausées ou vomissements, stomatite , diarrhée; hypotension artérielle; radiodermite de rappel	Fournir des antiémétiques au besoin; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel s'adresser à un professionnel de santé
Évérolimus Inhibiteur sélectif de la mTORC1 Voie orale	Immunosuppression ; risque élevé d'interactions médicamenteuses; diarrhée, stomatite ; fatigue ; réaction d'hypersensibilité	Fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; passer en revue l'utilisation de médicaments concomitants; encourager l'utilisation de corticoïdes par voie topique, systémique ou intralésionnelle pour soulager une stomatite
FSC-G/filgrastim Cytokine Voie sous-cutanée	Douleurs articulaires, osseuses; taux de globules blancs élevé; pyrexie, taux de phosphatase alcaline sérique élevé; céphalées	Évaluer et traiter la douleur/gêne
Ifosfamide Agent alkylant Voie IV	(Voir ci-dessus); leucopénie , thrombocytopénie ; nausées ou vomissements; cystite hémorragique, hématurie; encéphalopathie	Contre-indiqué en cas de leucopénie sévère, thrombocytopénie, insuffisance rénale et/ou hépatique sévère, infections actives, artériosclérose cérébrale de stade avancé; évaluer les symptômes de l'encéphalopathie; administrer des antiémétiques; donner un avis relatif aux signes ou symptômes d'une hématurie et recevoir une hydratation suffisante; fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes d'infection et de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé
Lénalidomide Immunomodulateur	Diarrhée, constipation, nausées; anémie , fatigue ; neutropénie , thrombocytopénie ; œdème périphérique; insomnie; crampes et spasmes musculaires, douleurs dorsales; pyrexie; infection des voies respiratoires supérieures; éruption cutanée; dyspnée; vertiges; tremblements; événement thromboembolique lié à la prise de stéroïdes	Surveiller la numération formule sanguine(NFS) complète; fournir des informations sur l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes d'infection et de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; surveiller l'état GI; prophylaxie thromboembolique; évaluer les changements cutanés

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Tableau 1. Effets secondaires dus aux agents utilisés fréquemment dans le traitement des lymphomes et leur traitement par des soins infirmiers

Médicament/classe/voie	Effets secondaires éventuels	Prise en charge par les soins infirmiers
Méthotrexate Antimétabolite Par voies IV, IM, IT, orale	Neutropénie, thrombocytopénie; stomatite; vomissements; hépatotoxicité; azotémie (plus fréquente à forte dose), hyperuricémie; neurotoxicité, toxicité pulmonaire; trouble de la fonction rénale	Des ajustements de dose peuvent s'avérer nécessaires chez des patients présentant une hépatotoxicité ou une myélosuppression ou chez des patients âgés; surveiller les signes ou symptômes d'infection et de saignement; surveiller la fonction rénale; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel s'adresser à un professionnel de santé
Procarbazine Agent alkylant Voie orale	Myélosuppression; nausées ou vomissements; perte de fertilité; tumeurs malignes secondaires	Informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; surveillance à long terme des tumeurs malignes secondaires (cancer du poumon, LMA)
Rituximab (Anti-CD20) Anticorps monoclonal Voie IV	Fièvre, frissons; faiblesse physique; nausées; céphalées; toux; symptômes du rhume	En raison d'un risque de réactivation virale, les patients doivent se faire dépister pour l'hépatite B avant l'administration du traitement; il permet d'atténuer la réponse aux vaccins pendant une durée maximale de 6 mois; les indicateurs de réponse positive comprennent: le sexe féminin, l'âge < 40 ans, une période plus courte entre le diagnostic et l'administration de rituximab; il peut abaisser temporairement la pression artérielle; recommander les patients de s'adresser à un professionnel de santé si l'un des effets indésirables s'aggrave
Vinblastine Inhibiteur mitotique Alcaloïde de la pervenche Voie IV	Leucopénie (liée à la dose); neurotoxicité (centrale et périphérique), augmentation du risque en cas d'administration à doses plus élevées ou prolongée; constipation; SLT; essoufflement aigu; ototoxicité; risque de tumeur maligne secondaire	Initier des procédures recommandées pour prévenir l'extravasation de médicaments; informer les patients sur les signes ou les symptômes d'extravasation de médicaments; informer sur les mesures de prévention des coups de soleil; informer sur les mesures pour prévenir et reconnaître une infection; informer les patients sur les effets secondaires, y compris les signes ou les symptômes de neuropathie périphérique et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; administrer des émoullients fécaux ou laxatifs en prophylaxie pour prévenir la constipation
Vincristine Alcaloïde végétal Voie IV	Vésicant; alopecie; constipation; neuropathie périphérique ou centrale; hyperuricémie due à la lyse cellulaire	Initier des procédures recommandées pour prévenir l'extravasation de médicaments; informer les patients sur les signes ou les symptômes d'extravasation de médicaments; informer les patients sur les effets secondaires, y compris les signes ou les symptômes de neuropathie périphérique; et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé. Administrer des émoullients fécaux ou laxatifs en prophylaxie pour prévenir la constipation

LMA, leucémie myéloïde aiguë; NFSC, numération formule sanguine complète; ECG, électrocardiogramme; GI, gastro-intestinal; PS, professionnel de santé; IM, intramusculaire; IT, intrarachidienne; IV, intraveineuse; SC, sous-cutanée; SLT, syndrome de lyse tumorale
Sources: NCCN 2019; <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-Ressources/cancer-drug-manual/drug-index>

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Tableau 2. Effets secondaires dus aux agents actuellement à l'étude pour le traitement des lymphomes et leur traitement par des soins infirmiers		
Médicament/classe/voie	Effets secondaires éventuels	Prise en charge par les soins infirmiers
CART	Syndrome de libération des cytokines (intensité de légère à sévère); toxicités neurologiques; SLT; aplasie des cellules B	Doit être administré par du personnel qualifié; surveiller la température, les signes vitaux; administrer de l'acétaminophène, des analgésiques narcotiques, des antiémétiques au besoin; évaluer les symptômes neurologiques; administrer de l'allopurinol et fournir une hydratation suffisante; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé
Gemcitabine Antimétabolite Voie IV	Anémie, neutropénie, thrombocytopénie; syndrome hémolytique et urémique (peu fréquent, mais peut entraîner une insuffisance rénale); élévation du taux d'enzymes hépatiques (passager/réversible à l'arrêt du traitement); symptômes pseudo-grippaux; toxicité pulmonaire sévère; éruption cutanée (légère/modérée)	Surveiller la fonction rénale ou hépatique; administrer de l'acétaminophène pour soulager les symptômes pseudo-grippaux; appliquer des corticoïdes sur la peau en cas d'éruption cutanée; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé
Ibrutinib Thérapie moléculaire ciblée Voie orale	Mise en garde: événements hémorragiques, fibrillation/flutter auriculaire, allongement de l'intervalle PR, hyperuricémie, SLT, réactivation éventuelle du virus de l'hépatite B; anémie, neutropénie, thrombocytopénie; diarrhée; infections; lymphocytose; hyperuricémie; douleurs musculaires et osseuses	Surveiller les patients et les informer des signes ou symptômes d'effets indésirables graves et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé; informer sur la nécessité d'une réhydratation suffisante en cas de diarrhée persistante ou d'aggravation de la diarrhée
Nivolumab Immunothérapie (Inhibiteur des points de contrôle immunitaires) Voie IV	Événements indésirables à médiation immunitaire (anomalie de la fonction endocrine, diarrhée/colite, élévation du taux d'enzymes hépatiques, néphrite, pneumopathie, éruption cutanée)	Surveiller et informer sur les événements indésirables liés au système immunitaire, qui peuvent survenir à tout moment et doivent être identifiés, déclarés et traités rapidement
Obinutuzumab Anticorps monoclonal Voie IV	Réactions liées à la perfusion; hyperuricémie, SLT; neutropénie, thrombocytopénie; réactivation du virus de l'hépatite B; infection; élévations des taux d'enzymes hépatiques; hyperuricémie	Prémédication recommandée pour toutes les perfusions; initier un protocole institutionnel pour traiter les réactions liées aux perfusions; initier des interventions appropriées pour le SLT; surveiller les valeurs biologiques; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection, les signes ou symptômes d'infection, les signes ou symptômes de saignement, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Tableau 2. Effets secondaires dus aux agents actuellement à l'étude pour le traitement des lymphomes et leur traitement par des soins infirmiers

Médicament/classe/voie	Effets secondaires éventuels	Prise en charge par les soins infirmiers
Oxaliplatine Agent alkylant Voie IV	Vésicant ; neuropathie sensitive périphérique (dose cumulée, liée à la dose, réversible); nausées ou vomissements; fièvre; leucopénie , thrombocytopénie ; risque de tumeurs malignes secondaires	Initier des procédures recommandées pour prévenir l'extravasation de médicaments; informer les patients sur les signes ou les symptômes d'extravasation de médicaments; administrer des antiémétiques; administrer de l'acétaminophène pour traiter la fièvre liée à la perfusion; informer les patients sur les effets secondaires, y compris l'augmentation des risques d'infection et de saignement, les signes ou symptômes de saignement ou d'infection, les mesures préventives et le moment auquel il faut s'adresser à un professionnel de santé
Pembrolizumab Immunothérapie (Inhibiteur des points de contrôle) Voie IV	Efficacité impactée par les corticoïdes systémiques ou immunosuppresseurs; réactions liées à la perfusion; Événements indésirables à médiation immunitaire (anomalie de la fonction endocrine, diarrhée/colite, élévation du taux d'enzymes hépatiques, néphrite, pneumopathie, éruption cutanée)	Prémédication recommandée pour toutes les perfusions; initier des procédures recommandées pour prévenir l'extravasation de médicaments; initier un protocole institutionnel pour traiter les réactions liées aux perfusions; surveiller et informer sur les événements indésirables liés au système immunitaire, qui peuvent survenir à tout moment et doivent être identifiés, déclarés et traités rapidement;

CAR-T, lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique; PS, professionnel de santé; IV, intraveineuse; SLT, syndrome de lyse tumorale
Sources: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-Ressources/cancer-drug-manual/drug-index#i-content>;
<https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy>;
<https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies>

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une complication potentiellement grave due au traitement anticancéreux. Il se caractérise par des anomalies métaboliques et électrolytiques provoquées par la destruction de cellules malignes par des agents thérapeutiques et la libération rapide qui en résulte du contenu intracellulaire dans le sang périphérique. S'il n'est pas traité, la progression du SLT peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, des arythmies cardiaques, des crises convulsives, une perte de contrôle musculaire et le décès du patient (NCCN 2020b).

Les symptômes du SLT sont généralement non spécifiques et peuvent comprendre:

- Nausées avec ou sans vomissements;
- Perte d'appétit et fatigue;
- Urines foncées, diminution des mictions ou douleurs du flanc;
- Engourdissement, crises convulsives ou hallucinations;
- Crampes et spasmes musculaires;
- Palpitations cardiaques.

Manifestations cliniques et biologiques du SLT

- Hyperuricémie (acide urique > 8 mg/dl);
- Hyperphosphatémie (phosphore > 4,5 mg/dl);
- Hyperkaliémie (potassium > 6 mmol/l);
- Hypocalcémie (calcium corrigé < 7 mg/dl, Ca ionisé < 1,1);
- Élévation marquée du taux de lactate déshydrogénase (LDH);
- Insuffisance rénale aiguë;
- Arythmies cardiaques;
- Crise convulsive/irritabilité neuromusculaire (Emadi 2018).

Mesures de prévention du SLT:

La prévention du SLT chez les patients à risque représente la meilleure prise en charge. La prophylaxie de référence comprend une hydratation suffisante accompagnée d'une diurèse et l'administration d'allopurinol ou de rasburicase (NCCN 2019)

Mesures de traitement du SLT

- Administration de fluides par voie IV;
- Allopurinol ou rasburicase;
- Traitement de l'hyperuricémie;
- Surveillance fréquente du taux d'électrolytes et correction agressive.

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Syndrome de libération des cytokines

Le syndrome de libération des cytokines (SLC) peut apparaître après le traitement par certains types d'immunothérapies, par exemple, par anticorps monoclonaux et par cellules CAR-T. Il est déclenché par la libération rapide et massive de cytokines dans la circulation sanguine à partir de cellules immunitaires visées par l'immunothérapie.

Manifestations cliniques du SLC:

- Fièvre, frissons, fatigue, anorexie, myalgie, arthralgie;
- Céphalées, altération de l'état mental, délires, aphasie, hallucinations, tremblements, démarche anormale, crises convulsives;
- Éruption cutanée;
- Nausées, vomissements, diarrhée;
- Tachypnée, hypoxémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë;
- Tachycardie, hypotension artérielle, élargissement de la pression différentielle, cardiomyopathie;
- Azotémie, élévation de la créatininémie;
- Transaminite, hyperbilirubinémie (Emadi 2018).

Le traitement du SLC comprend:

- Grade 1 (symptômes ne menaçant pas le pronostic vital) et grade 2 (les symptômes nécessitent des interventions modérées) en l'absence de comorbidités: administration d'un traitement de soutien comprenant le traitement de la neutropénie fébrile; surveiller l'équilibre hydrique; administration de médicaments antipyrétiques; surveillance médicale étroite des fonctions cardiaque, rénale et hépatique;
- Grade 2 (en présence de comorbidités et chez les patients plus âgés), grade 3 (les symptômes nécessitent un traitement agressif), grade 4 (présence de symptômes potentiellement mortels): administration d'un traitement de soutien agressif associé au tocilizumab avec ou sans corticoïdes (Emadi 2018).

Neurotoxicité

La neurotoxicité représente une complication grave et fréquente due aux thérapies par cellules CAR-T et est

étroitement liée au SLC. Des signes et/ou symptômes neurologiques aigus apparaissent chez une proportion importante de patients traités pour des tumeurs malignes à cellules B. Les signes cliniques comprennent céphalées, confusion, délires, troubles du langage, crises convulsives et plus rarement, œdème cérébral aigu. Les corticoïdes, les thérapies ciblées dirigées contre l'interleukine-6 et le traitement de soutien sont fréquemment utilisés pour traiter les patients présentant une neurotoxicité. Toutefois, il n'existe actuellement aucune donnée probante de haute qualité démontrant leur efficacité (Gust 2018).

Complications fréquentes survenant avant, pendant et immédiatement après le traitement

Fatigue

La **fatigue** est ressentie par la plupart des patients atteints d'un cancer et peut représenter l'une des principales causes de diminution de la condition physique et d'abaissement de la qualité de vie (Snowden 2011). La fatigue liée au cancer est un sentiment pénible, persistant et subjectif de la fatigue ou de l'épuisement physique, émotionnel(-le) et/ou cognitif(-ve) lié(e) au cancer ou au traitement anticancéreux qui n'est pas proportionnelle à la pratique d'une activité récente et qui nuit au fonctionnement habituel d'une personne (NCCN 2020c). Par rapport à la fatigue chez des individus sains, la fatigue liée au cancer est moins susceptible d'être soulagée par le repos, est plus pénible et diffère dans les profils d'évolution quotidiens (Glaus 1996). Elle peut être imprévisible, intense et peut apparaître comme une sensation accablante de fatigue ou d'épuisement. La fatigue peut s'accumuler et augmenter en cas d'autres symptômes physiques, troubles de l'humeur et modifications des activités habituelles (Johnston 2001). Un passage en revue de la littérature théorique et de recherche médicale sur la fatigue liée au cancer a permis d'identifier trois activités principales pour diminuer l'effet de la fatigue: traitement efficace des symptômes associés, amélioration de l'activité équilibrée avec du repos et prise en charge du stress émotionnel (Ream 1999).

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Tableau 3. Causes et prise en charge des difficultés rencontrées par les patients atteints d'un lymphome avant, pendant et immédiatement après le traitement^a

Problème	Cause	Prise en charge par un professionnel de santé
Alopécie (perte anormale de poils)	Agents alkylants, anthracyclines et radiothérapie; la sévérité dépend du type et de la dose d'agent administré et de la sensibilité de l'individu	Informar sur la cause/durée de l'alopécie; fournir un soutien psychologique; conseiller les patients en matière de choix de perruque ou protection pour la tête
Symptômes «B» ou inflammatoires (Fièvre, sueurs nocturnes importantes, perte > 10 % du poids corporel)	Peut être liée à la sécrétion de cytokines	Administration d'antipyrétiques; hydratation suffisante; les symptômes disparaissent souvent lors de l'initiation du traitement
Saignement	Thrombocytopenie induite par la chimiothérapie; le risque augmente à mesure que le nombre de plaquettes diminue; risque d'hémorragie spontanée si le nombre de plaquettes < 20 000/mm ³	Obtenir les antécédents médicaux du patient concernant les hémorragies spontanées; initier des précautions à prendre en cas d'hémorragies; surveiller la NFS complète, numération différentielle et plaquettaire; examen des muqueuses, de la sclère, de la peau; évaluation neurologique des symptômes d'hémorragie intracrânienne
Santé des os	Un traitement systémique à base de stéroïdes peut augmenter le risque de fractures et de perte osseuse induite par le traitement	Évaluation des taux de vitamine D, évaluation de la densité minérale osseuse après le traitement; veiller à un apport suffisant en calcium; hormonothérapie substitutive; administration de bisphosphonates ou denosumab
Diarrhée	Peut être liée à la chimiothérapie, et/ou à la radiothérapie réalisée au niveau de la région abdominale	Évaluer les taux d'électrolytes si la diarrhée est sévère; administrer des antidiarrhéiques en l'absence d'infection GI; maintenir/augmenter l'apport en liquides; fournir un traitement substitutif des électrolytes; obtenir des échantillons de selles pour évaluer les agents pathogènes entériques; compléments nutritionnels oraux si nécessaire
Fatigue	Causes multifactorielles comprenant les causes pouvant être traitées (anémie), causes psychologiques (dépression, diminution de la capacité d'adaptation) liées à la maladie et au traitement	Fournir des informations sur les causes; utiliser l'outil ou l'échelle d'évaluation de la fatigue pour effectuer le recueil systématique ou exhaustif de données sur l'expérience du patient en matière de fatigue; administrer des agents stimulant l'érythropoïèse ou réaliser des transfusions de globules rouges pour corriger l'anémie; envisager l'utilisation d'antidépresseurs pour traiter la dépression ou l'anxiété; chercher à identifier avec le patient les pratiques permettant d'économiser l'énergie; encourager le niveau d'activité optimal
Infection	Neutropénie induite par la chimiothérapie, immunosuppression; le risque varie en fonction du type et de la dose de chimiothérapie administrée	Mesures préventives (lavage des mains, évitement des personnes présentant une infection, hygiène bucco-dentaire et soins de la peau, cultures de dépistage de surveillance) primordiales afin de réduire les risques et la sévérité; évaluation régulière et identification précoce des signes et des symptômes; initiation rapide du traitement (couverture antibiotique à large spectre)
Perte d'appétit/perte de poids	Fréquemment rencontrée, peut être inexpliquée; modifications du goût liées à la chimiothérapie	Stimuler la prise alimentaire, augmenter le poids corporel, diminuer les dépenses d'énergie, améliorer l'absorption des nutriments; orienter le patient vers un(e) diététicien(-ienne); compléments nutritionnels oraux (CNO); dérivés du cannabis;
Nausées ou vomissements	La sévérité varie en fonction du potentiel émetogène des agents antinéoplasiques et des caractéristiques personnelles du patient; l'apparition peut être immédiate ou retardée	Elles peuvent être auto-limitées; fournir des antiémétiques; éviter des stimuli nocifs; peut nécessiter l'apport de fluides intraveineux ou de compléments nutritionnels si elles sont sévères
Ulcérations buccales (Mucosite/stomatite)	Lésion dans l'épithélium des muqueuses provoquée principalement par la chimiothérapie; peut entraîner des difficultés à avaler, une perte de poids, une anorexie, une déshydratation et une infection	L'hygiène bucco-dentaire est recommandée 5 à 6 fois/jour; administration d'analgésiques locaux/systémiques; modifications du régime alimentaire (aliments humides/mous; éviter les aliments acides, épicés et salés)

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Table 3. Causes and Management of Common Problems experienced by Patients with Lymphoma Before, During and Immediately Following Treatment^a

Problem	Cause	Management by HCP
Neuropathie périphérique	Liée à la prise concomitante de vinblastine, vincristine et brentuximab védotine	Il n'existe actuellement aucun médicament efficace sur le marché permettant de soulager les symptômes neuropathiques; peut avoir un effet sur la QdV en raison des effets physiques, sociaux et psychologiques des douleurs non soulagées
Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Rare, mais infection du SNC potentiellement fatale due à la réactivation du virus JC (polyomavirus sous forme latente); apparaît en cas d'immunosuppression sévère; peut survenir lors d'un traitement du LNH par rituximab + chimiothérapie ou brentuximab védotine	Aucun traitement efficace, les patients à risque doivent être surveillés de près afin de déceler le développement de symptômes neurologiques (confusion, faiblesse motrice ou mauvaise coordination motrice, perte d'équilibre, troubles visuels et/ou troubles de la parole)
Prurit	Fréquent en cas de LH accompagné de symptômes de démangeaisons ou brûlure localisés, symptômes plus généraux dans le LNH; peut survenir en conséquence à un lymphome ou un traitement	Il disparaît souvent lors de l'initiation du traitement; préparations topiques (crèmes ou lotions émollientes) à appliquer 2 à 3 fois/jour; corticoïdes topiques; administration systémique d'antihistaminiques; inhibiteurs de la sérotonine, antibiotiques (en cas d'infection); compresses froides; minimiser/éliminer les facteurs déclenchants
Dysfonctionnement pulmonaire	Protocoles de chimiothérapie à base de bléomycine. Facteurs de risque: âge avancé, dose cumulée, radiothérapie des poumons, antécédents médicaux de maladie pulmonaire	Surveiller les signes et symptômes de détresse respiratoire
Réactivation du virus de l'hépatite B	Peut survenir à la suite d'un traitement anticancéreux, en particulier en cas d'utilisation d'agents immunosuppresseurs	Dépistage réalisé auprès des patients souhaitant recevoir des anticorps monoclonaux anti-CD20 (p. ex. rituximab); traitement prophylactique antiviral ou traitement préventif

^aLes problèmes présentés dans le présent tableau peuvent être liés au lymphome, aux effets secondaires dus au traitement et/ou aux effets secondaires/complications du(e) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GSC) ou aux effets secondaires/complications du(e) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GSC) SNC, système nerveux central; GI, gastro-intestinal; LH, lymphome de Hodgkin; IV, intraveineuse; LNH, lymphome non hodgkinien; QdV, qualité de vie Sources: Derbyshire 2013; EONS 2012; Johnson 2016; NCCN 2020b; NCCN 2020c; Tariman 2008; www.lymphomas.org.uk

Effets secondaires de la radiothérapie

Le type et la sévérité des effets secondaires liés à la radiothérapie dépendent généralement de la partie du corps traitée et de la dose administrée (**tableau 4**) (Poirier 2013). Des progrès considérables ont été réalisés

en matière de techniques de rayonnement permettant ainsi de les rendre plus précises et donc de diminuer la sévérité et la durée des effets secondaires. Des réactions apparaissent fréquemment au cours de la deuxième ou troisième semaine de traitement et peuvent persister pendant plusieurs semaines après le traitement final.

Tableau 4. Effets secondaires de la radiothérapie ciblant des zones spécifiques

Champ de rayonnement	Effets secondaires éventuels
Peau	Rougeurs, irritation, gonflement, formation de cloques, décoloration, Sécheresse, démangeaisons, desquamation
Tête et cou	Mucite buccale, xérostomie, Difficultés à avaler, carences nutritionnelles
Région médiastinale	Œsophagite, Nausées, perte d'appétit, Déglutition douloureuse, Pneumopathie
Bassin, Région abdominale	Nausées, vomissements, Radiocystite, Diarrhée
Tout champ	Fatigue

Adapté de: Poirier 2007

La prise en charge de la plupart des effets secondaires liés à une radiothérapie est similaire à celle du traitement systémique du lymphome telle que décrite dans les **tableaux 2** et **3**. Les réactions cutanées dues aux rayonnements ou une **radiodermite** surviennent chez

quasiment tous les patients. La plupart des centres de radiothérapie proposent leurs propres protocoles aux patients pour le traitement des zones cutanées irradiées. Certaines recommandations générales pour le traitement de problèmes de peau comprennent:

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

- Une évaluation de routine de la peau réalisée initialement avant l'initiation du traitement et au moins une fois par semaine.
- La poursuite de pratiques habituelles d'hygiène personnelle pendant le traitement. La zone touchée doit être nettoyée à l'aide d'un savon doux ou un savon à pH neutre et de l'eau, puis épongee à l'aide d'une serviette douce.
- Des crèmes et des lotions hydratantes peuvent être utilisées aussi longtemps que la peau reste intacte.
- La zone exposée à des rayonnements doit être protégée contre la chaleur ou le froid extrême.
- Les patients doivent porter des vêtements amples.
- Un écran solaire à FPS 30 doit être appliqué sur la peau lésée (Poirier 2007).

Prise en charge du patient subissant une greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est une option thérapeutique intensive du lymphome, en particulier pour les patients atteints d'une maladie agressive ou d'une maladie récidivante ou réfractaire. Pour la plupart des patients, la GCSH permet d'obtenir une réponse durable au traitement et un potentiel de survie accrue. La GCSH doit être associée à une chimiothérapie avec ou sans radiothérapie du corps entier dans le cadre d'un préconditionnement à la greffe et de l'utilisation d'immunosuppresseurs, qui contribuent tous à une augmentation des risques d'infection. Il existe deux types de GCSH: Une greffe **allogénique** et une greffe **autologue**. En général, la GCSH autologue est une option thérapeutique plus courante des lymphomes que la GCSH allogénique [voir **module 2** et **module 3** pour obtenir des explications détaillées concernant les recommandations de traitement].

En plus des complications cliniques de la GCSH, les patients présentent des symptômes physiques et psychologiques pénibles, tels qu'une fatigue extrême, une faiblesse physique, des troubles du sommeil, de l'anxiété, une perte d'appétit, des troubles intestinaux et des douleurs (Cohen 2012; Bevans 2008). Les patients subissant une GCSH ont signalé une forte détérioration de leur qualité de vie et une aggravation considérable de leur dépression pendant leur hospitalisation, qui ont été corrélées à un état d'anxiété et de dépression initial (El-Jawahri 2014). Les patients peuvent éprouver de la déception et de la peur si la greffe échoue et exprimer leurs sentiments de colère, de trahison, de chagrin, de dépression et de désespoir (Hutt 2018).

Problèmes de santé à plus long terme

Bien que la GCSH puisse traiter le lymphome sous-jacent, il existe un risque élevé de complications tardives susceptibles

de provoquer des déficits fonctionnels et de nuire à la qualité de vie du patient. Par conséquent, les pratiques de dépistage et de prévention pour les survivants à long terme ayant subi une GCSH sont fortement recommandées (voir Majhail 2012). Les plans de soins et les efforts de sensibilisation doivent être axés sur les besoins individuels des patients afin de les aider, ainsi que leurs soignants, à mieux gérer et prendre en charge les effets tardifs de la GCSH (Valenta 2017).

Soutien et aide à la prise de décision partagée

Composantes

La prise de décision partagée est un processus pendant lequel à la fois le patient et le clinicien travaillent ensemble afin de rechercher des options de traitement et de parvenir à s'accorder sur la prise de décisions thérapeutiques (Thistlethwaite 2006) en fonction des données probantes disponibles les plus pertinentes (Härter 2004). La prise de décision partagée est centrée sur les préférences et options thérapeutiques des patients. Selon Fraenkel (2007), la prise de décision partagée doit inclure:

- Un niveau de connaissances suffisant du patient sur la maladie dont il est atteint;
- L'encouragement explicite de la participation du patient par le clinicien;
- L'appréciation des responsabilités et des droits du patient lors de la prise de décision active;
- Connaissance des options et des implications du choix thérapeutique effectué;
- Temps suffisant pour participer à une délibération collective.

Facteurs relatifs aux patients ou aux professionnels de santé dans la prise de décision partagée

Bien que peu de données probantes existent, une prise de décision partagée conduit vraisemblablement à de meilleurs résultats cliniques, car les patients fournissent une quantité plus importante d'informations utiles pour identifier des options cliniques plus solides. Les patients peuvent s'avérer plus motivés à l'idée de suivre les recommandations auxquelles ils ont participé à l'élaboration (Clark 2009). Les patients varient dans leur niveau de participation préféré lors de la prise de décision sur le traitement anticancéreux, qui dépend des caractéristiques du patient, telles que l'âge, le sexe, la catégorie ou l'origine ethnique, le type de cancer et les valeurs et croyances individuelles (Kane 2014). Le personnel soignant, ainsi que les partenaires des patients, peuvent aider les patients à gérer les informations qu'ils reçoivent. De plus, la participation des soignants dans la prise de décision peut encourager à des discussions plus fréquentes sur les options thérapeutiques disponibles.

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Il existe des différences rapportées concernant la volonté de participation des professionnels de santé dans la prise de décision partagée avec leurs patients. Une étude de petite taille menée en Allemagne a mis en évidence de grandes disparités dans les comportements et expériences des oncologues par rapport à la prise de décision partagée (Frerichs 2016). Ces variations de comportements étaient particulièrement présentes en termes d'attitude par rapport au degré de participation du patient à la prise de décision et leurs suppositions concernant les situations dans lesquelles la prise de décision partagée doit être effectuée. Dans une autre étude, des médecins avaient le sentiment que la prise de décision partagée aboutissait à une mauvaise prise de décision par les patients; en particulier, les patients voulaient des traitements présentant les meilleures chances de survie (Shepherd 2011). Les soins en cancérologie sont souvent des traitements à long terme et comportent plusieurs types de traitements. De plus, le patient doit souvent être adressé à différents spécialistes. Il se peut que les patients ne soient pas conscients de l'effet d'un traitement par rapport à un autre ou la nécessité de reconsidérer des décisions concernant la poursuite des soins anticancéreux. À la lumière de ces différents aspects et d'autres variables confusionnelles présentes dans les soins anticancéreux, une revue de la littérature sur la prise de décision partagée a permis de conclure que bien que les patients semblent être en faveur d'une prise de décision partagée, les cliniciens sont relativement moins enthousiastes et moins favorables à son adoption comme stratégie de consultation (Clark 2009).

Stratégies de mise en œuvre de la prise de décision partagée

Une approche axée sur le patient à la prise de décision partagée dans les soins anticancéreux est indispensable en raison de la complexité des soins anticancéreux et des graves conséquences des choix thérapeutiques effectués par le patient quant à l'issue de la maladie et la qualité de vie du patient. En outre, les données probantes soutenant de nombreuses décisions prises en matière de traitement anticancéreux sont limitées ou incomplètes (Kane 2014). Les infirmiers(-ières) sont les principaux conseillers des patients dans les milieux de pratiques dans lesquels la prise de décision partagée constitue une attente croissante (Clark 2009). De plus, ils ou elles jouent un rôle de plus en plus important dans les soins et la prise en charge continus des patients atteints de maladies à long terme, y compris les soins en cancérologie. Ce rôle leur permet non seulement de faire participer les patients à la prise de décision partagée, mais également de les aider à faire des choix cliniques éclairés.

Le processus de prise de décision doit être soigneusement envisagé. Les patients et leurs soignants nécessitent des informations pour pouvoir prendre une décision éclairée et leur compréhension de ces informations doit être évaluée tout au long du processus. Les étapes relatives à la prise de décision partagée comprennent:

- Reconnaître qu'une décision peut ou doit être prise et inviter le patient (et le soignant) à participer au processus;

- Identifier les éventuels plan d'actions et options disponibles;
- Passer en revue et dresser la liste des bénéfices, des risques et autres caractéristiques de chaque option thérapeutique en fournissant des informations objectives en fonction des données médicales les plus fiables;
- Comparer les options et identifier la meilleure option possible en fonction des objectifs et des préoccupations des patients;
- Simplifier les discussions et la prise de décision en informant les patients qu'ils ont le temps d'envisager les différents choix de traitement;
- Autoriser le choix définitif;
- Mettre en œuvre le choix thérapeutique (Kane 2014; Wexler 2012; Whitney 2008).

Survie au cancer

La survie au cancer débute dès le diagnostic initial et englobe l'expérience de vivre avec le cancer, pendant et après un diagnostic de cancer. Bien que des progrès considérables aient été réalisés en matière de traitement multimodal des lymphomes, les survivants au cancer présentent toujours des risques de complications qui peuvent persister ou se développer des années après le traitement et l'obtention d'une qualité de vie (QdV) à long terme chez ces patients représente un défi permanent. Un sondage interrogeant plus de 900 personnes ayant survécu à un lymphome a révélé que bien que la population ait présenté des issues de la maladie très favorables, elles ont indiqué souffrir d'un lourd fardeau dû aux effets tardifs et à long terme du traitement, notamment une neuropathie périphérique et de la fatigue (Frick 2018).

Étant donné les séquelles à long terme dues au traitement des lymphomes, il est essentiel que les patients comprennent et se conforment à la nécessité d'effectuer régulièrement des visites et des examens médicaux. Pour être un participant actif aux soins de suivi, les patients doivent se sentir en confiance pour exprimer leurs inquiétudes concernant leur état de santé actuel et futur. L'élaboration d'une liste de questions et/ou la tenue d'un journal de santé personnel peut aider le patient à se souvenir des points qu'il souhaite aborder lors des discussions pendant les visites de suivi. Il est souvent avantageux qu'un membre de la famille ou qu'un ami accompagne le patient lors de rendez-vous médicaux, car «quatre oreilles» valent mieux que deux.

L'auto-prise en charge (prendre des décisions qui impliquent la prise de contrôle de la santé et du bien-être d'autrui) implique la participation active à la gestion de l'alimentation, à la pratique d'exercices physiques et au bien-être émotionnel d'une personne. L'encouragement et le soutien apporté aux survivants d'un cancer pour atteindre et/ou retrouver leur capacité à fixer des objectifs qui ont de l'importance à leurs yeux peuvent augmenter leur confiance en eux, les aider à faire face

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

aux effets tardifs du lymphome ou son traitement et sont susceptibles d'améliorer leur qualité de vie.

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé (QdVLS) est généralement définie comme une évaluation multidimensionnelle de la manière dont la maladie et le traitement impactent le sentiment de fonctionnement global et de bien-être d'un patient (Cella 1995). Lors d'une revue systématique de la QdVLS menée par Roper et al. (2009), les domaines physique, psychologique social/fonctionnel et spirituel de la QdVLS risquent d'être compromis pendant des mois, voire des années suivant la fin du traitement. Dans cette analyse, la fatigue a été l'effet apparaissant le plus fréquemment dans le domaine physique de la QdVLS et plusieurs facteurs sont susceptibles de contribuer à ce résultat. La fatigue totale, par exemple, était significativement plus élevée parmi les survivants de 60 ans ou plus par rapport aux jeunes survivants au LH. De plus, ceux présentant un niveau d'études moins important ont rapporté une fatigue plus importante que les patients ayant un niveau d'étude supérieur (Roper 2009). Les hommes présentent des niveaux de fatigue plus importants que les femmes (Norum 1996). En outre, les niveaux d'énergie sont récupérés plus tardivement chez les patients diagnostiqués avec une maladie de stade plus avancé et qui reçoivent un traitement d'association que chez ceux atteints d'une maladie de stade précoce recevant une monothérapie (Fobair 1986).

Dans une étude portant sur des patients atteints d'un LNH, les individus qui avaient pratiqué 150 minutes ou plus d'exercice physique, d'intensité modérée à intense, par semaine ont rapporté une meilleure QdV liée à la santé que ceux qui sont restés sédentaires (Bellizzi 2009). Ces auteurs ont également constaté qu'au moins une certaine pratique d'exercice physique, en particulier chez les patients à risque d'une QdV médiocre due au traitement, permet d'obtenir des bénéfices significatifs dans la QdV liée à la santé (Bellizzi 2009).

Des effets à plus long terme du traitement curatif sur la QdVLS peut s'avérer particulièrement problématique chez les survivants plus jeunes du lymphome en raison des effets à plus long terme des radiothérapie et chimiothérapie, en particulier en raison de l'utilisation d'agents alkylants qui augmentent le risque de développement de cancers secondaires et de maladies cardiovasculaires (Roper 2009).

Cette analyse a également permis d'identifier d'autres troubles dans la QdVLS, dont une baisse d'intérêt pour les rapports sexuels et la perte de satisfaction sexuelle, des troubles cognitifs, une dépression et un état d'anxiété pendant la durée totale du traitement et pendant de nombreuses années suivant la fin du traitement (Roper 2009).

Capacités cognitives

Les personnes ayant survécu à un cancer parlent fréquemment de «brouillard de la chimio» («dysfonctionnement cognitif à la suite d'une chimiothérapie») pour décrire les difficultés cognitives

éprouvées avant, pendant et après un traitement anticancéreux. Les professionnels de santé utilisent des termes, tels que déficiences cognitives liées au traitement anticancéreux, troubles cognitifs liés au cancer ou déficiences cognitives post-chimiothérapie pour désigner cette maladie. Les troubles cognitifs peuvent également provenir d'une hormonothérapie, d'une radiothérapie et d'une intervention chirurgicale.

Les effets du «brouillard de la chimio» varient selon différents degrés de gravité et peuvent être ressentis comme des problèmes de concentration, pour effectuer plusieurs tâches, de compréhension ou de mémoire. Pour la plupart des patients, les troubles mentaux sont de courte durée. Cependant, d'autres patients peuvent présenter des troubles mentaux retardés ou à long terme.

La pratique d'exercices physiques, la méditation, l'utilisation d'un agenda détaillé, les notes de rappel et l'entraînement du cerveau en faisant des mots-croisés ou d'autres activités de stimulation mentale peuvent contribuer à optimiser les capacités mentales et traiter ce brouillard de la chimio.

Changements émotionnels

Il existe un vaste éventail d'émotions, qu'elles soient positives ou négatives, ressenties par les personnes ayant survécu à un cancer. Parmi celles-ci, on compte le soulagement, un sentiment de gratitude d'être en vie, la peur d'une rechute, la colère, la culpabilité, la dépression, l'anxiété et l'isolement (ASCO 2017). Les patients doivent être encouragés à reconnaître ces sentiments et en parler avec leur infirmier(-ière), assistante sociale ou un autre membre de l'équipe de soins de santé. L'incapacité à faire face à ces émotions pourrait impacter négativement les activités quotidiennes ou les relations avec autrui.

Sexualité

Les troubles de la fonction sexuelle ou l'appétit sexuel peuvent survenir en cas de cancer ou de traitement anticancéreux. Les troubles physiques qui ne sont pas liés à la fonction sexuelle peuvent avoir un effet sur le regard que les patients portent à l'image ou la fonction du corps. Une communication ouverte et honnête à ce sujet avec un partenaire ou un conseiller peut aider le patient à reconnaître et à s'adapter à ces changements au niveau de la sexualité et de l'intimité.

Stratégies d'adaptation aux changements de la QdV liée à la santé

- Discuter avec l'équipe soignante;
- Reconnaître les émotions;
- Maintenir des habitudes saines, telles que la consommation de repas nourrissants, la pratique régulière d'exercices et un sommeil suffisant;
- Gérer et diminuer le stress;
- Réévaluer ses anciennes habitudes et ses priorités;
- Rechercher un soutien spirituel;

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

- Tenir un journal ou un blog;
- Explorer de nouvelles voies pour soutenir son bien-être émotionnel.

Fertilité et planification familiale

Certaines associations de chimiothérapies (p. ex., protocole BEACOPP pour le traitement du LH) peuvent entraîner une stérilité immédiate et permanente à la fois chez les hommes et les femmes (NCCN 2020a). Une chimiothérapie par agents alkylants est également associée à une stérilité, bien que les risques de stérilité doivent être considérés avec tout agent de chimiothérapie (Corbitt 2018). Il convient de s'entretenir avec les patients des effets connus et éventuels du traitement sur la fertilité au moment du diagnostic.

Les questions à aborder lors de la discussion avec les patientes sont les suivantes:

- Fournir des informations sur les options et orienter la patiente précocement vers un spécialiste de la fécondité. Le moment de la prise de décision peut s'avérer difficile, car le traitement du lymphome peut commencer rapidement.
- Idéalement, le prélèvement d'ovocytes doit avoir lieu avant l'initiation du traitement. Le coût relatif à la conservation d'ovocytes et/ou d'embryons est souvent prohibitif, l'orientation de la patiente vers un programme d'aide non lucratif serait plus appropriée.
- La nécessité de prendre des décisions concernant la planification future d'une famille peut avoir des répercussions négatives sur la QdV; la patiente peut avoir besoin de faire le deuil de la perte de son option de planification familiale naturelle (Corbitt 2018).

Les questions à aborder lors de la discussion avec les patients sont les suivantes:

- S'entretenir des options de cryoconservation du sperme; envisager le recours à un donneur de sperme si la cryoconservation se révèle impossible;
- Conseiller le patient ou la famille sur les implications financières, en termes de tarifs, des banques de sperme;
- Le stress engendré lors du diagnostic et des prises de décisions rapides sur les questions d'infertilité peut provoquer un fardeau trop lourd à porter et des échecs lors des tentatives de prélèvement de sperme;
- Envisager tous les facteurs de risque d'infertilité lors de l'utilisation de tout agent chimiothérapeutique (Corbitt 2018)

Soins de suivi

Suivi post-traitement

Les calendriers de suivi, à la fin du traitement d'un lymphome de forme agressive, doivent être personnalisés et basés sur l'âge du patient, le stade de la maladie et la modalité de traitement initial (NCCN 2020a). Il est recommandé que le suivi soit effectué par un oncologue et qu'il soit coordonné avec le médecin traitant, en particulier pendant les cinq premières années suivant le traitement pour détecter tout signe de rechute. Les examens cliniques sont généralement réalisés plus fréquemment au cours de la période suivant immédiatement la fin du traitement, puis sont espacés davantage au cours des années suivantes. Par exemple, les antécédents médicaux, les examens cliniques et les analyses biologiques comprenant l'analyse de la VS de la numération formule sanguine complète et la chimie du sang doivent être réalisés tous les 3 mois pendant les six premiers mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la quatrième année et ensuite une fois par an (Eichenauer 2018).

Le dosage sanguin de la thyroïdostimuline (TSH) doit être réalisé au moins une fois par an en cas de radiothérapie ciblant la région du cou.

Des examens d'imagerie (TDM) minimums du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin sont souvent réalisés à 6, 12 et 24 mois suivant la fin du traitement. Il n'existe aucune donnée probante irréfutable indiquant qu'un examen d'imagerie par TEP de routine présente un avantage chez les patients en rémission complète (NCCN 2020a; Eichenauer 2018; Tilly 2015).

Suivi à long terme

Bien qu'il n'existe pas de calendrier de soins de référence à suivre après le traitement à visée curative, la surveillance du patient pour déceler tout signe de rechute pendant les cinq premières années suivant le traitement est essentielle. Un suivi continu à plus long terme est également indispensable pour détecter des effets tardifs du traitement, tels que l'apparition de cancers secondaires, de maladies cardiovasculaires, d'hyperthyroïdie et de problèmes de fertilité. L'incidence de ces effets tardifs augmente avec un suivi à plus long terme, bien que le risque peut être moins important avec les schémas posologiques des traitements actuels par rapport à ceux utilisés auparavant.

Tumeurs malignes secondaires

Le dépistage du cancer doit être réalisé régulièrement, en raison du risque élevé et persistant de développement d'hémopathies malignes et de tumeurs malignes secondaires solides après le traitement. Un suivi à plus long terme est essentiel,

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

car les tumeurs malignes secondaires, en particulier les tumeurs solides, peuvent se développer plus de 10 ans après la fin du traitement (NCCN 2020a). Il semblerait qu'il existe un lien entre le type de traitement du lymphome et le risque de développer des cancers secondaires. Des données rétrospectives indiquent qu'à la fois la dose administrée lors de la radiothérapie et la taille du champ d'irradiation, ainsi que l'intensité de la chimiothérapie, en particulier des agents alkylants et l'étoposide, sont en corrélation avec une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes secondaires (Swerdlow 2011). Des antécédents familiaux de cancer colorectal, du poumon ou du sein ont montré une augmentation du risque d'apparition de cancers secondaires par rapport aux survivants sans antécédents familiaux (Sud 2017).

À la fois les néoplasmes hématologiques et les tumeurs solides représentent la principale cause de mortalité chez les survivants du LH à long terme. De plus, ces survivants présentent 13 fois plus de risques de développer un second LNH primitif (Shanbhag 2018). Le risque de cancer du sein consécutif à une radiothérapie est particulièrement élevé chez les patients qui ont reçu une radiothérapie avant 30 ans, et l'incidence demeure pendant des décennies après la fin de la radiothérapie (Shanbhag 2018).

Le NCCN (NCCN 2020a) recommande de réaliser des examens de surveillance de routine afin de détecter tout signe de cancer du col de l'utérus, colorectal, endométrial, du poumon et de la prostate. La réalisation d'un examen dermatologique annuel peut se révéler particulièrement important au sein de la population de patients présentant un LH en raison de l'augmentation connue du risque de cancer de la peau après une radiothérapie (Ng 2014).

Les patientes de ≤ 40 ans au moment de la radiothérapie thoracique ou axillaire doivent subir une fois par an une mammographie en commençant de 8 à 10 ans après la radiothérapie. Les femmes qui avaient ≤ 30 ans au moment de la radiothérapie doivent subir une IRM du sein en plus de la mammographie (Eichenauer 2018).. Ces patientes doivent être encouragées à effectuer tous les mois un auto-examen des seins.

Maladies cardiovasculaires

Une maladie cardiovasculaire survenant à la suite d'un traitement anticancéreux représente la principale cause de décès non liée au cancer chez les personnes ayant survécu au lymphome de Hodgkin (Gupta 2015). L'administration associant une radiothérapie médiastinale à des agents anthracyclines augmente le risque de développer des maladies cardiovasculaires, susceptibles d'être asymptomatiques. Chez les patients symptomatiques, des signes cliniques de maladie cardiovasculaire, en particulier liée à l'administration d'anthracycline, sont l'apparition d'une arythmie ou d'une cardiomyopathie, qui peut entraîner une insuffisance cardiaque congestive. Une cardiotoxicité consécutive à une radiothérapie peut survenir plus de 5 à 10 ans après la fin du traitement, bien que les symptômes puissent être visibles à tout moment (NCCN 2020a).

L'hypercholestérolémie et l'hypertension sont des facteurs contribuant à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. C'est pourquoi, les recommandations préconisent d'effectuer deux fois par an les analyses suivantes: un bilan lipidique afin de mesurer le taux de cholestérol total, le taux de triglycérides et les taux de cholestérol HDL et LDL et de surveiller régulièrement la pression artérielle et de traiter de manière agressive tout facteur de risque cardiovasculaire. Le NCCN (2020a) recommande la réalisation d'un test d'effort/d'une ECHO et/ou d'une échographie des carotides à des intervalles de 10 ans à compter de la fin du traitement. Des mesures agressives doivent être recommandées pour diminuer les facteurs de risque cardiovasculaires comprenant l'encouragement d'opter pour un régime alimentaire équilibré, la pratique régulière d'exercices physiques et l'arrêt du tabagisme (Lin 2019).

Toxicité pulmonaire

Les toxicités pulmonaires peuvent survenir de manière aiguë et subaiguë pendant le traitement (bléomycine ou pneumopathie radio-induite) et peuvent entraîner une insuffisance respiratoire chronique. Les doses de rayonnement administrées sur la zone médiastinale supérieures à 20 Gy augmentent de manière significative le risque de diminution de la fonction pulmonaire dans le temps (Armenian 2015). La toxicité pulmonaire induite par la bléomycine (TPB) est bien documentée chez les patients atteints d'un LH traités par des protocoles de chimiothérapie à base de bléomycine. Les facteurs de risque comprennent: un âge avancé, une dose cumulée de bléomycine, une radiothérapie des poumons et des antécédents médicaux de maladie pulmonaire. La TPB a un effet sur la survie globale à 5 ans, en particulier chez les patients de 40 ans et plus. L'utilisation de facteurs de croissance avec la chimiothérapie peut augmenter l'incidence de la TPB (Andersen 2019).

Hypothyroïdie

Une anomalie de la fonction thyroïdienne est rapportée chez environ 50 % des survivants à long terme qui ont subi une radiothérapie du cou et de la zone médiastinale supérieure avec 90 % des patients présentant une hyperthyroïdie (Ha 2014). Un dysfonctionnement thyroïdien peut survenir encore 26 ans après le traitement. Il existe deux facteurs prédictifs du risque d'hyperthyroïdie: la dose de rayonnement administrée et le pourcentage de la glande thyroïde exposée. Les signes et symptômes de l'hyperthyroïdie comprennent:

La **fatigue**, une prise de poids, une intolérance au froid, une faiblesse physique, un dysfonctionnement cardiaque, des troubles cognitifs et une dépression

Les mesures recommandées pour surveiller l'hyperthyroïdie sont les suivantes: surveillance annuelle des taux de thyroïdostimuline et de thyroxine libre, ainsi qu'un examen clinique approfondi et une évaluation de l'état de santé du patient.

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Références

- Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:927-933
- Armenian SH, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:1592-600
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer Survivorship. 2017. Disponible sur: https://www.cancer.net/sites/cancer.net/files/cancer_survivorship.pdf. Consulté en septembre 2020
- BC Cancer. Disponible sur: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index>. Consulté en septembre 2020
- Bellizzi KM, Rowland JH, Arora NK, et al. Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:960-966
- Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Supportive Care in Cancer* 2008; 16:1243-1254
- Cancer Network. Managing CAR T-cell therapy in patients with hematologic malignancies. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies>. Consulté en septembre 2020
- Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22(Suppl 3):73-81
- Clark NM, Nelson BW, Valerio MA, et al. Consideration of shared decision making in nursing: a review of clinicians' perceptions and interventions. *Open Nurs J* 2009; 3:65-75
- Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pain Symptom Manag* 2012; 44:168-180
- Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds.). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278
- Derbyshire L, Thain CW. Managing chemotherapy induced anemia with darbepoetin alfa and other erythropoiesis stimulating agents: a nurse's perspective. *Nurs: Res Rev* 2013; 3:155-162
- Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2014; 121:951-959
- Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.). *Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment*. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119
- European Oncology Nursing Society (EONS). Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012. Disponible sur: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPERipheralNeuropathyEnglish.pdf>. Consulté en novembre 2019
- Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4:805-814
- Fraenkel L, McGraw S. What are the essential elements to enable patient participation in medical decision-making? *J Gen Intern Med* 2007; 22:614-619
- Frerichs W, Hahlweg P, Müller E, et al. Shared decision-making in oncology—a qualitative analysis of healthcare providers' views on current practice. *PLoS One* 2016; 11:e0149789. doi:10.1371/journal.pone.0149789
- Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK, et al. Patient-reported survivorship care practices and late effects after treatment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *JCO Clin Ca Infor* 2018; DOI:10.1200/CCI.18.00015
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *European Journal of Cancer Care* 1996 5:8-23
- Gupta D, et al. Radiation-induced coronary artery disease: a second survivorship challenge? *Future Oncol* 2015;11(14):2017-20
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. *CNS Drugs* 2018; 32:1091-1101
- Ha CS, et al. ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. *J Am Coll Radiol* 2014; 11:1026-33.e3
- Härter M, Müller H, Dirmaier J, et al. Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2011; 105:263-270
- Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses*. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374:2419-2429
- Johnston MP, Coward DD. Cancer-related fatigue: nursing assessment and management: Increasing awareness of the effect of cancer-related fatigue. *Am J Nurs* 2001; 101:19-22
- Kane H, Halpern MT, Squiers L, et al. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:377-388

Module IV: Prise en charge du patient adulte atteint d'un lymphome

Lin X, Corcoran S. Caring for survivors of Hodgkin lymphoma: an evidence-based review of common late effects of HL treatment. *Am J Nurs* 2019; 119:32-41

Lymphoma Action. Disponible sur: <https://lymphoma-action.org.uk/ask-expert-what-can-i-do-help-my-cancer-related-fatigue>. Consulté en septembre 2020

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:337-341

Mayne Pharma. Apo-methotrexate tablet product monograph. Montreal, Quebec; 2003

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Téléchargé sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Consulté en septembre 2020.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Consulté en septembre 2020

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2020c). Cancer-related Fatigue. Version 2.2020. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Consulté en novembre 2020

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Consulté en novembre 2019

Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014; 124:3373-3379

Norum J, Wist EA. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. *Qual Life Res* 1996; 5:367-374

ONS Voice. Nursing considerations for adverse events from CAR T-cell therapy. Disponible sur <https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy>. Consulté en septembre 2020

Poirier P. Factors affecting performance of usual activities during radiation therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34:827-834

Ream E, Richardson A. From theory to practice: designing interventions to reduce fatigue in patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26:1295-303

Roper K, McDermott K, Cooley ME, et al. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. *Ca Nurs* 2009; 32:E1-E17

Seattle Genetics Inc. ADCETRIS® full prescribing information. Bothell, Washington; January 2012

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132

Shepherd HL, Butow PN, Tattersall MH. Factors which motivate cancer doctors to involve their patients in reaching treatment decisions. *Patient Educ Couns*. 2011; 84:229-235.

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154:76-103

Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history. *J Clin Oncol* 2017; 35:1584-1591

Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: A collaborative British cohort study. *J Clin Oncol* 2011; 29:4096-4104

Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 29-36

Thistlethwaite J, Evans R, Tie RN, et al. Shared decision-making and decision aids – a literature review. *Aust Fam Physician* 2006; 35:537-540

Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5):v116-v125

Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017; 27:17-27

Wexler R. Six Steps of Shared Decision Making (SDM) for Health Care Providers. Informed Medical Decisions Foundation. Available at: informedmedicaldecisions.org/wp-content/uploads/2012/02/Six_Steps_SDM_Language.pdf. Consulté en septembre 2020

Whitney SM, Holmes-Rovner M, Grody H et al. Beyond shared decision-making: an expanded typology of medical decisions. *Med Decis Making* 2008; 28:699-705

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

En bref:

- La décision quant à savoir si le traitement doit être administré pendant la période de grossesse dépend fortement de la personne et s'appuie sur le scénario clinique et les souhaits des patientes.
- L'administration d'une chimiothérapie pendant le premier trimestre de grossesse est contre-indiquée en raison des effets indésirables pouvant nuire au fœtus. Une chimiothérapie pendant le deuxième trimestre de grossesse semble présenter moins de risques. Il est, toutefois, préférable, lorsque la situation le permet, de reporter le traitement jusqu'à la période post-partum afin de protéger la mère et l'enfant.
- Bien que le nombre de cas de lymphomes devrait augmenter régulièrement chez les personnes âgées, la présence de comorbidités, la malnutrition et/ou des altérations de l'état fonctionnel ont un impact sur le pronostic, les considérations thérapeutiques, ainsi que l'obtention d'une rémission complète.
- Compte tenu de la cardiotoxicité liée au traitement par doxorubicine, cet agent doit être remplacé par des médicaments comme la gemcitabine, l'étoposide ou une formulation liposomale de doxorubicine chez les personnes âgées fragiles présentant des comorbidités.
- L'utilisation de nouveaux schémas thérapeutiques antirétroviraux associant trois médicaments a permis d'augmenter la [survie globale \(SG\)](#) des patients atteints d'un lymphome associé au VIH de < 20 % à > 80 %.
- L'évolution clinique du lymphome associé au VIH est plus agressive et la maladie est non seulement plus étendue, mais également moins sensible à la chimiothérapie que chez d'autres patients atteints d'un lymphome; l'immunodéficience et la cytopénie sont exacerbées par l'administration de la chimiothérapie. De plus, le traitement augmente le risque d'infections opportunistes.
- Les agents immunosuppresseurs utilisés après une greffe d'organe solide ou de cellules souches réduisent la quantité et la qualité de lymphocytes T, les rendant ainsi moins performants pour produire des cytokines, essentielles pour la destruction immunitaire des cellules infectées. Cette anomalie fonctionnelle des lymphocytes T augmente le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs post-greffe (SLPG).
- Le traitement du SLPG, qui peut comprendre la diminution des doses d'agents immunosuppresseurs et l'administration d'une chimio-immunothérapie, doit être initié dès que possible en raison du risque de croissance tumorale rapide et de syndrome de défaillance multiviscérale.

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

- A. Prise en charge du lymphome pendant la grossesse
 - a. Considérations
 - b. Tableau clinique du lymphome pendant la grossesse
 - c. Diagnostic et stadification du lymphome pendant la grossesse
 - d. Considérations thérapeutiques pendant la grossesse
 - e. Approches thérapeutiques chez les patientes enceintes atteintes du lymphome de Hodgkin
 - i. Diagnostics récents
 - ii. Rechute pendant la grossesse
 - f. Approches thérapeutiques chez les patientes enceintes atteintes du lymphome de Hodgkin
 - g. Perspectives futures
- B. Personnes âgées atteintes d'un lymphome
 - a. Considérations
 - b. Évaluation du patient
 - i. Évaluation de la condition physique
 - ii. Évaluation de la fragilité
 - iii. Évaluation de la qualité de vie
 - c. Personnes âgées atteintes d'un lymphome de Hodgkin
 - i. Approches thérapeutiques chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin
 - ii. Prise en charge des effets secondaires liés à la maladie et au traitement
 - d. Personnes âgées atteintes d'un lymphome non hodgkinien
 - i. Diagnostic et bilan de stadification des personnes âgées atteintes d'un lymphome diffus à grandes cellules B
 - ii. Diagnostic et bilan de stadification des personnes âgées atteintes d'un lymphome T périphérique
 - iii. Approches thérapeutiques chez les personnes âgées atteintes d'un lymphome non hodgkinien
 - 1. Lymphome diffus à grandes cellules B
 - 2. Lymphome T périphérique
 - e. Prise en charge des effets secondaires liés à la maladie et au traitement
- C. Lymphome chez les patients atteints de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
 - a. Considérations
 - b. Approches thérapeutiques chez les patients atteints d'un lymphome associé au VIH
- D. Syndrome lymphoprolifératif post-greffe (SLPG)
 - a. Considérations
 - b. Diagnostic et tableau clinique
 - c. Considérations thérapeutiques relatives au SLP

Références

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Prise en charge du lymphome pendant la grossesse

Considérations

Un cancer diagnostiqué pendant la grossesse représente un défi pour l'équipe médicale -- et la patiente. Les hémopathies malignes représentent le deuxième type de cancer le plus courant diagnostiqué pendant la grossesse après un cancer du sein (Moshe 2017; Van Calsteren 2010). Le lymphome de Hodgkin (LH) et le lymphome non hodgkinien (LNH) représentent, respectivement, environ 6 % et 5 % des cancers diagnostiqués pendant la grossesse (Amant 2015). Le LH est beaucoup plus fréquent que le LNH pendant la grossesse (Bachanova 2013).

Le dilemme lors du traitement d'un lymphome pendant la grossesse est de parvenir à atteindre un équilibre entre l'administration d'un traitement efficace à la mère tout en limitant la toxicité potentielle pour le fœtus à naître (Pinnix 2017).

Pour la patiente enceinte et sa famille, un diagnostic de lymphome soulève des dilemmes émotionnels et éthiques particuliers (Moshe 2017). Les effets à court et à long terme du traitement peuvent présenter un impact sur le développement fœtal normal et la fécondité future. Par conséquent, la prise en charge de la femme enceinte atteinte d'un lymphome doit être réalisée sous la direction d'une équipe multidisciplinaire qui se compose d'un(e) spécialiste en médecine materno-fœtale, ainsi que de professionnels de santé formés à fournir un soutien psychosocial à leur patiente.

Tableau clinique du lymphome pendant la grossesse

Les femmes enceintes atteintes de lymphomes de forme agressive peuvent présenter une maladie de stade avancé en raison du retard de diagnostic, car il existe des similitudes entre les symptômes cliniques du lymphome et de la grossesse. En outre, la grossesse elle-même peut masquer les symptômes et les manifestations cliniques du lymphome.

Diagnostic et stadification du lymphome pendant la grossesse

Comme pour les autres patients, l'examen anatomo-pathologique d'un ou plusieurs échantillons de biopsie des ganglions lymphatiques doit être réalisé afin de poser le diagnostic d'un LH ou d'un LNH (Pinnix 2017). La microbiopsie et la biopsie excisionnelle d'un ganglion lymphatique, ainsi que la biopsie de moelle osseuse peuvent être réalisées et sont considérées sans danger à tous les stades de la grossesse (Weisz 2004; Andtbacka 2013). Les valeurs biologiques de la vitesse de sédimentation (VS) ou de la lactico-déshydrogénase (LDH) peuvent être élevées en

raison de la grossesse, mais pas nécessairement en raison des facteurs liés à la maladie. Des résultats provenant de certaines analyses sériques doivent être interprétés avec précaution, car une augmentation des marqueurs peut survenir en raison de la grossesse, mais pas nécessairement en raison des facteurs liés à la maladie.

En termes de techniques d'imagerie, le principe directeur est de limiter la stadification radiologique à un minimum pour identifier la maladie qui peut nuire gravement au bien-être immédiat de la mère ou de l'enfant (Bachanova 2016). Il faut éviter les examens par tomomodensitométrie (TDM) et par tomographie par émission de positrons (TEP), en particulier pendant les stades précoces de la grossesse ou diminuer les doses administrées à la région abdomino-pelvienne et utiliser une protection abdominale en raison de l'exposition du fœtus au rayonnement (Austin 2011). Les risques les plus élevés de rayonnement pour le fœtus apparaissent pendant le premier trimestre de grossesse et lors d'expositions aux rayonnements supérieures à 100 mGy (McCollough 2007). L'échographie abdominale peut s'avérer utile pour identifier l'étendue et la taille de l'atteinte ganglionnaire rétropéritonéale. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) sans gadolinium peut être utilisée si un examen d'imagerie plus détaillé est exigé (Bachanova 2016). Toute étude diagnostique exigeant un examen d'imagerie doit être réalisée à des doses inférieures à 5 cGy administrées au fœtus et chaque cas doit être examiné individuellement en tenant compte de l'exposition du fœtus aux rayonnements et des risques prévus qui y sont associés (Pinnix 2017).

Considérations thérapeutiques pendant la grossesse

Les principales considérations lors de la prise de décisions thérapeutiques au sein de cette population sont les suivantes:

- L'âge gestationnel du fœtus au moment du diagnostic;
- Le stade et l'agressivité de la maladie;
- La présence de symptômes potentiellement mortels (Pinnix 2017).

Grâce à l'initiation d'une chimiothérapie suffisante et appropriée, les taux de survie des patientes enceintes atteintes d'un LNH sont analogues à ceux de groupes témoins de femmes non enceintes (Pinnix 2017).

L'initiation d'une chimiothérapie pendant le premier trimestre de grossesse est considérée comme dangereuse pour le fœtus; l'administration d'un traitement systémique à la suite du premier trimestre (si le report du traitement ne compromet pas l'issue de la mère) présente moins de risques et aboutit à des issues materno-fœtales acceptables (Pinnix 2016). Chez les patientes à faible risque, telles que celles atteintes d'un LH de stade I, II et même III et celles atteintes d'un LNH de faible grade,

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

il est possible de différer le traitement jusqu'à la fin du premier trimestre, voire même ultérieurement jusqu'aux derniers stades de la grossesse si la patiente est suivie étroitement. Le report du traitement jusqu'à la naissance de l'enfant est fréquemment envisagé pour les femmes diagnostiquées avec un lymphome pendant le 3ème trimestre de grossesse.

La décision quant à savoir si le traitement doit être administré pendant la période de grossesse dépend fortement de la personne et s'appuie sur le scénario clinique et les souhaits des patientes (Kritharis 2016). Les objectifs de traitement du lymphome pendant la grossesse sont axés sur les issues materno-fœtales, ainsi que les issues obstétricales.

Issues maternelles: survie globale et survie sans progression

Issues fœtales: mort fœtale, admission en unité de soins intensifs néonataux, malformations et jeune âge gestationnel

Issues obstétricales: accouchement avant terme (avant 37 semaines de grossesse), accouchement prématuré spontané, hémorragie post-partum, prééclampsie, diabète de grossesse, endométrite et voie d'accouchement (Kritharis 2016)

Il existe d'autres aspects à prendre en compte lors du traitement d'une femme enceinte atteinte d'un lymphome. En premier lieu, il y a une absence de données pharmacocinétiques suffisantes sur les effets de la chimiothérapie pendant la grossesse. Les changements physiologiques pendant la grossesse peuvent influencer la distribution, le métabolisme et l'excrétion des agents chimiothérapeutiques administrés. Pour finir, étant donné que la biodistribution des agents chimiothérapeutiques peut avoir un effet sur la grossesse, il peut s'avérer nécessaire d'administrer des doses chimiothérapeutiques plus élevées pour obtenir des taux sanguins optimaux (Moshe 2017).

Il n'existe aucune justification solide en faveur de l'administration d'une radiothérapie en monothérapie pendant la grossesse et, en raison de l'incertitude concernant les effets à long terme d'une radiothérapie sur le fœtus, il est généralement admis qu'une radiothérapie doit être évitée pendant la grossesse (Moshe 2017; Pinnix 2016).

Approches thérapeutiques chez les patientes enceintes atteintes d'un lymphome de Hodgkin (LH)

Diagnostiques récents

Le LH est habituellement diagnostiqué initialement au même stade de la maladie que chez les femmes non enceintes et les issues chez les femmes diagnostiquées lors de la grossesse ne semblent pas plus graves que celles des femmes du même âge (Pinnix 2017).

Bien que le protocole ABVD (adriamycine (doxorubicine), bléomycine, vinblastine, dacarbazine) soit le traitement de référence du LH, en raison du risque de tératogénicité pendant le premier trimestre de grossesse, l'initiation d'une chimiothérapie et, en particulier, d'une chimiothérapie d'association doit être évitée (Moshe 2017). Au cours du premier trimestre de grossesse, la stratégie la plus fréquemment recommandée est de reporter la chimiothérapie d'association par ABVD au deuxième trimestre de grossesse. Les stratégies thérapeutiques pour traiter ces patientes en toute sécurité jusqu'au deuxième trimestre de grossesse comprennent:

- l'administration de stéroïdes ou
- de vinblastine en monothérapie (Odelia 2017; Bachanova 2013).

Les femmes présentant un LH de stade avancé au début de leur grossesse, dont l'état nécessite une intervention immédiate par un traitement intensif, doivent commencer immédiatement une chimiothérapie avec une interruption de grossesse qui est fortement recommandée. Les femmes diagnostiquées avec un LH de stade précoce au cours du premier trimestre de grossesse peuvent être suivies étroitement pour détecter tout signe de progression de la maladie et peuvent commencer la chimiothérapie au deuxième trimestre.

Les femmes diagnostiquées avec un LH au deuxième ou au troisième trimestre peuvent être traitées par ABVD. Ce traitement est considéré comme relativement sûr au sein de cette population (Azim 2010). Le traitement par BEACOPPesc. (augmentation des doses de bléomycine, étoposide, chlorhydrate de doxorubicine [adriamycine], cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), procarbazine et prednisone) est considéré comme trop toxique pour le fœtus. C'est pourquoi, il est déconseillé pendant la grossesse. Les complications obstétricales étaient plus élevées chez les femmes enceintes atteintes d'un LH par rapport aux femmes non enceintes recevant une chimiothérapie prénatale. De plus, aucune différence dans la survie maternelle n'a été observée suggérant que la chimiothérapie prénatale ou le report de traitement jusqu'au post-partum chez des patientes sélectionnées peut être envisagé(e) comme indiqué dans une étude rétrospective (Maggen 2019).

Étant donné l'efficacité du traitement systémique, une radiothérapie, en particulier une radiothérapie en monothérapie, est déconseillée pendant la grossesse. En cas d'effets indésirables de la maladie, tels qu'un syndrome de la veine cave supérieure ou une compression médullaire, la radiothérapie peut être envisagée avec une extrême prudence et l'utilisation d'un agent protecteur pour diminuer l'exposition du fœtus aux rayonnements est recommandée (Pinnix 2017).

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Rechute pendant la grossesse

Chez les femmes traitées pour un lymphome, alors qu'elles ne sont pas enceintes, il semble n'y avoir aucun risque accrue de rechute associée à une grossesse après la fin du traitement (Weibull 2016). De plus, il n'existe que très peu de rapports de cas de femmes présentant une rechute pendant la grossesse.

Le traitement de référence chez les patientes non enceintes présentant une maladie récidivante est la chimiothérapie à base de platine, suivie d'un traitement à forte dose et d'une greffe autologue de cellules souches. Cependant, les données relatives à l'innocuité de ces protocoles pendant la grossesse sont limitées. C'est pourquoi, l'une des options thérapeutiques pour les femmes traitées antérieurement pour un lymphome et qui présentent actuellement une rechute de la maladie au cours de la grossesse est le renouvellement du traitement par ABVD (Moshe 2017). En raison du risque généralement plus élevé de rechute pendant les deux ou trois premières années suivant le diagnostic, il est proposé que les femmes retardent, dans la mesure du possible, leur grossesse jusqu'à la fin des deux premières années de traitement (Pinnix 2017).

Approches thérapeutiques chez les patientes enceintes atteintes d'un lymphome non hodgkinien (LNH)

Étant donné que les lymphomes non hodgkiniens, tels que le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), surviennent généralement plus tardivement au cours de la vie d'une personne, ils apparaissent rarement pendant la grossesse, touchant ainsi 0,2 à 0,7 grossesse sur 100 000 (NTP 2013). L'initiation d'une chimiothérapie pendant la grossesse est souvent nécessaire chez les femmes diagnostiquées avec un LDGCB à un stade précoce, à un stade avancé ou en tant que sous-type agressif (Hersey 2020).

Chez les femmes enceintes souffrant d'un LNH, une chimiothérapie d'association utilisant les schémas thérapeutiques les plus courants, qui représentent la référence en matière de traitement du sous-type de lymphome particulier et de l'étendue de la maladie, est fréquemment utilisée (Evens 2013). Ces protocoles comprennent CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) et EPOCH (étoposide, vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, prednisone) administrés pendant le deuxième et le troisième trimestres de grossesse, qui sont associés à des complications maternelles ou des dommages au fœtus minimes (Evens 2013). De plus, les patientes présentant des scénarios cliniques à faible risque (p. ex., LNH indolent, faible charge tumorale et/ou diagnostic de grossesse tardif) peuvent reporter en toute sécurité le traitement jusqu'au post-partum (Evens 2013).

Perspectives futures

Les changements physiologiques normaux survenant pendant la grossesse peuvent influencer sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents chimiothérapeutiques. Par conséquent, il est nécessaire de réaliser des études pharmacocinétiques chez les femmes enceintes recevant une chimiothérapie. Le séquençage du **génom**e de l'ADN fœtal sans cellules présent dans le plasma de la mère peut être utile pour poser le diagnostic d'un cancer chez les patientes enceintes asymptomatiques. Cette technique pourrait également avoir des incidences sur la détection précoce de tumeurs chez les femmes envisageant une grossesse après le traitement.

Personnes âgées atteintes d'un lymphome

Considérations

Le nombre de personnes âgées atteintes d'hémopathies malignes devrait augmenter de manière régulière, car ces entités pathologiques sont des maladies qui se déclarent habituellement chez les personnes âgées, avec un âge médian lors du diagnostic initial > 70 ans pour les sous-types de lymphomes les plus courants, tels que le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Sur une note plus positive, le nombre d'options thérapeutiques a augmenté considérablement ces dernières années, allant des meilleurs soins de soutien à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (Buske 2018).

Comme on peut s'y attendre, la présence de comorbidités, malnutrition et/ou altérations de l'état fonctionnel ont un impact sur le pronostic, les considérations thérapeutiques, ainsi que sur l'obtention d'une **rémission complète** (RC).

Le traitement doit être à visée curative pour tous les stades de la maladie en prêtant une attention particulière aux toxicités graves liées au traitement, y compris à la mortalité liée au traitement, en particulier pour les patients fragiles. Toutefois, à l'heure actuelle les algorithmes de traitement fondés sur des données probantes et les recommandations pour les personnes âgées atteintes d'un lymphome sont rares, en partie en raison du manque de patients âgés inclus dans les essais cliniques. Par conséquent, le traitement d'une personne âgée atteinte d'un lymphome doit s'appuyer sur le risque individuel et le pronostic, avec des algorithmes de traitement personnalisés en fonction de l'intégration de modèles ajustés à l'âge du patient, comprenant l'espérance de vie ajustée en fonction de l'âge et l'évaluation de l'état des patients à l'aide d'une évaluation gériatrique (Wildiers 2013).

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Évaluation du patient

Évaluation de la condition physique

Selon la Conférence de consensus sur le lymphome chez les personnes âgées (Buske 2018) de la Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology - ESMO), l'examen de la condition physique chez les patients âgés doit comprendre, l'évaluation:

- Du type de lymphome, car il définit l'objectif potentiel de traitement;
- Du traitement, car il définit le risque de toxicité;
- Du patient, car les caractéristiques personnelles contribuent également à la toxicité et à l'espérance de vie (Buske 2018).

En outre, cette déclaration de consensus recommande l'utilisation d'un outil d'évaluation gériatrique pour détecter les déficiences qui n'auraient pas été identifiées lors des évaluations de routine, et pour pouvoir prédire

la toxicité sévère liée au traitement et la [survie globale](#) (SG). Voici quelques exemples d'outils d'évaluations axés sur la gériatrie: le questionnaire G8, un simple outil de dépistage qui comporte sept mini-points d'évaluations nutritionnelles et l'âge du patient, ainsi que l'échelle de notation des maladies cumulatives en gériatrie (CIRS-G) qui est utile pour quantifier la comorbidité. Il est, toutefois, encore difficile d'établir une définition précise de la condition physique en fonction des scores des tests gériatriques et/ou de comorbidité en raison des caractéristiques de chaque patient et des toxicités liées au traitement (**tableau 1**). L'évaluation des antécédents médicaux, un examen clinique approfondi accordant une attention particulière aux comorbidités et toute défaillance organique préexistante doivent être menés avant l'initiation du traitement. Une équipe multidisciplinaire composée d'un oncologue, de spécialistes compétents dans le domaine et de services de soutien au patient sont les plus à même de relever les défis rencontrés lors de la prise en charge des patients âgés.

Tableau 1. Critères de l'ESMO pour définir la condition physique des patients âgés

Patient de bonne condition physique	L'application du traitement de référence, comprenant plus d'approches thérapeutiques à très haute dose, n'est pas associée à un risque élevé d'EI liés au traitement ou non liés au traitement par rapport à un patient de bonne condition physique.
Patient fragile	Un risque élevé d'EI liés au traitement ou d'EI non liés au traitement en recevant le traitement de référence. Les patients fragiles présentent un continuum, allant de ceux qui se trouvent au seuil de non tolérance au traitement de référence à ceux qui sont sur le point d'être considérés comme des malades en phase terminale.
Patient en phase terminale	Ce type de patient a une espérance de vie courte (environ 3 mois, en raison du lymphome ou des comorbidités). C'est pourquoi, il ne tirera aucun bénéfice d'un traitement anticancéreux, mais uniquement des meilleurs soins de soutien.

El, événement indésirable; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology)
Source: Buske 2018

Évaluation de la fragilité

Une évaluation de la fragilité du patient présente des avantages pour prédire l'issue de la maladie. Toute méthode ou instrument utilisé pour évaluer la fragilité de l'état d'un patient doit mesurer plusieurs domaines de fragilité, dont la comorbidité, la santé psychologique, la qualité de vie actuelle, la charge médicamenteuse, la santé physique, la fonction cognitive et le soutien social (Böhl 2019).

Évaluation de la qualité de vie

En plus des décisions concernant l'efficacité du traitement versus la toxicité, l'équilibre entre l'espérance et la qualité de vie doit être envisagée chez le patient âgé. Plusieurs outils ont été testés et sont largement utilisés à cette fin dont le MOS-SF36, le EORTC QLQ-C30 (validé en plusieurs langues) et le QLQ-ELD14 (développé pour être utilisé chez le patient âgé).

Personnes âgées atteintes d'un lymphome de Hodgkin (LH)

Les issues cliniques étaient acceptables pour les patients de 60 à 70 ans atteints d'un LH de stade précoce, mais étaient médiocres pour les patients présentant une maladie de stade avancé (Bachanova 2016). En revanche, les issues chez les patients de plus de 70 ans sont particulièrement médiocres, quel que soit le stade de la maladie. Cela s'explique en partie par les comorbidités, qui peuvent exclure l'utilisation de traitements à dose optimale et/ou d'agents chimiothérapeutiques dont l'efficacité est prouvée, tels que la bléomycine ou les anthracyclines.

Le choix de la modalité de traitement et son intensité s'appuient sur la stadification initiale, qui est habituellement réalisée avec l'examen par TEP-TDM et la classification en groupes de traitement (Eichenauer 2018).

Approches thérapeutiques chez les patients atteints d'un

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

lymphome de Hodgkin

Environ un tiers de tous les patients présentant un premier diagnostic de LH ont plus de 60 ans (Björkholm 2018). Les taux de survie chez les patients âgés, c.-à-d. ceux $\geq$ 60 ans, ont toujours été inférieurs aux taux des jeunes patients. Curieusement, la biologie de la maladie chez les personnes âgées atteintes d'un LH est différente de celle chez les jeunes patients, comprenant une augmentation de l'incidence de l'histologie de la forme à cellularité mixte et de la maladie liée à l'EBV. De plus, les patients âgés présentent fréquemment une maladie de stade avancé.

Dans le cas d'une maladie à stade précoce favorable, (stades I-II), deux cycles de traitement par ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine), suivis d'une radiothérapie du champ atteint de 20 Gy sont acceptés à l'échelle internationale comme le traitement de référence en la matière (Engert 2010; Sasse 2017). Bien que ce protocole soit utilisé chez les patients âgés, il est associé à des taux élevés d'écart de protocole, d'intensité de dose plus faible et de toxicité plus sévère entraînant un taux de mortalité lié au traitement plus élevé par rapport à celui de patients plus jeunes (Böll 2013). Des données rétrospectives indiquent, cependant, une amélioration de la survie avec un traitement d'association par rapport à celle avec une monothérapie (Goyal 2016).

Les traitements alternatifs pour cette population, tels que recommandés par le NCCN (2020a) comprennent:

- Le protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), 4 cycles + radiothérapie du champ atteint de 30 Gy
- Le protocole VEPEMB (vinblastine, cyclophosphamide, prednisone, procarbazine, étoposide, mitoxantrone et bléomycine) $\pm$ radiothérapie du champ atteint de 30 Gy

Dans le cas d'un LH de stade précoce non favorable, quatre cycles de chimiothérapie par ABVD, suivis d'une radiothérapie localisée sont largement considérés comme traitement de référence chez les patients âgés (Böll 2018).

En cas de LH de stade avancé, 2 cycles d'ABVD, suivis de protocoles de chimiothérapie sans bléomycine (AVD), pour diminuer le risque de toxicité pulmonaire induite par la bléomycine, est l'option thérapeutique recommandée pour cette population (Böll 2018, Eichenauer 2018).

Il existe d'autres schémas thérapeutiques recommandés par le NCCN (220a) pour la maladie de stades I-II non favorable ou de stades III-IV incluant:

- Brentuximab védotine, suivi du protocole AVD
- Brentuximab védotine + dacarbazine (DTIC)
- Le protocole CHOP (6 cycles) $\pm$ radiothérapie du champ atteint de 30 Gy

- Le protocole PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicine, gemcitabine) $\pm$ radiothérapie du champ atteint de 30 Gy
- Le protocole VEPEMB (vinblastine, cyclophosphamide, procarbazine, prednisone, étoposide, mitoxantrone, bléomycine) (6 cycles) $\pm$ radiothérapie du champ atteint de 30 Gy

Les issues chez les patients âgés qui présentent une maladie récidivante ou réfractaire sont uniformément médiocres. Il n'existe actuellement pas de recommandations de traitement largement acceptées. C'est pourquoi, il est nécessaire de traiter les patients au cas par cas.

Il existe peu d'options thérapeutiques disponibles pour les patients dont l'état de santé a été jugé fragile. Des nouveaux agents non chimiothérapeutiques, tels que le brentuximab védotine, éventuellement associé à la dacarbazine, peuvent présenter des bénéfices sans augmenter le risque de toxicité liée au traitement au sein de cette population (Böll 2019).

Prise en charge des effets secondaires liés à la maladie et au traitement

La toxicité pulmonaire, en particulier la toxicité pulmonaire induite par la bléomycine (TPB), est une toxicité courante liée au traitement à la suite du protocole ABVD chez les patients âgés. Le risque plus élevé de toxicité sévère est plus susceptible de survenir chez les patients plus âgés atteints d'un LH recevant plus de deux cycles de bléomycine (Böll 2019; Böll 2016).

Personnes âgées atteintes d'un lymphome non hodgkinien (LNH)

Diagnostic et bilan de stadification des patients âgés atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Bien que le LDGCB soit une maladie curative, le traitement des personnes âgées atteintes d'un LDGCB n'est pas satisfaisant, car une diminution des taux de survie globale a été observée à mesure que l'âge augmente en raison de facteurs liés à l'âge survenant couramment. En raison de cette situation physiologique, il est donc difficile d'administrer des schémas posologiques à fortes doses.

Le bilan diagnostique pour les personnes âgées atteintes d'un LDGCB, qui sont de bonne condition physique pour obtenir un traitement curatif, doit respecter les directives de diagnostic de référence utilisées pour les patients plus jeunes. Les examens diagnostiques comprennent:

- Les analyses morphologiques et immunophénotypiques;
- Un ensemble minimum de marqueurs d'IHC des cellules B confirmant la présence du virus d'Epstein-

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Barr (EBV) afin de poser le diagnostic d'un éventuel LDGCB EBV+;

- Les analyses hématologiques et biochimiques classiques incluant l'analyse du taux de LDH;
- Le dépistage sérologique de l'hépatite B et C, ainsi que le dépistage de la séropositivité au VIH;
- La stadification à l'aide de l'examen par TEP-TDM; une IRM en cas de suspicion d'atteinte du système nerveux central;
- Un électrocardiogramme et une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réalisés initialement si le traitement par anthracyclines est envisagé;
- La définition du score de risque adapté à l'âge.

Diagnostic et bilan de stadification des personnes âgées atteintes d'un lymphome T périphérique

L'âge médian des patients présentant un lymphome T périphérique est supérieur à 60 ans (Buske 2018). Bien que les patients plus jeunes reçoivent généralement un traitement intensif et une greffe, chez les patients âgés de bonne condition physique, l'objectif du traitement est d'induire une réponse complète grâce à l'administration d'un traitement d'induction. Pour les patients fragiles, l'objectif du traitement est de contrôler la maladie à l'aide de schémas posologiques adaptés au traitement en fonction de la déficience des organes terminaux et des comorbidités. La mise en place de mesures palliatives peut s'avérer la plus appropriée pour fournir une qualité de vie acceptable pour les patients âgés présentant une maladie en phase terminale.

Procédures de diagnostic:

- Biopsie excisionnelle pour confirmer l'histologie;
- Examens de stadification: Examens d'imagerie par TDM et par TEP-TDM (les mieux adaptés pour les personnes âgées de bonne condition physique lorsque l'on envisage un traitement curatif);
- Un électrocardiogramme et une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réalisés initialement si le traitement par anthracyclines est envisagé;

Approches thérapeutiques chez les personnes âgées atteintes d'un lymphome non hodgkinien

Lymphome diffus à grandes cellules B

Les patients de bonne condition physique < 80 ans présentant une maladie de novo doivent recevoir le protocole R-CHOP à dose complète en tant que traitement de première intention recommandé: l'objectif du traitement de cette population doit être curatif (Buske

2018). Les patients de bonne condition physique > 80 ans sans comorbidités doivent recevoir un protocole R-CHOP à dose atténuée. Tous les patients de plus de 65 ans doivent recevoir le traitement par [facteur de stimulation des colonies granulocytes](#) (FSC-G) en prophylaxie, car l'incidence la plus élevée de la mortalité liée au traitement apparaît au cours des deux premiers cycles de traitement (Böll 2018).

Chez les patients âgés de condition physique fragile présentant des comorbidités, en particulier cardiaques, il convient de remplacer la doxorubicine par des médicaments, comme la gemcitabine, l'étoposide ou une formulation liposomale de doxorubicine. Dans les cas où une charge tumorale élevée apparaît clairement, une pré-phase par stéroïdes est recommandée pour optimiser l'indice de performance et diminuer le risque de [syndrome de lyse tumorale](#) (SLT). Une radiothérapie dirigée vers les sites de la maladie volumineuse peut s'avérer bénéfique.

En cas de maladie récidivante et chez les patients < 70 ans généralement de bonne condition physique, une greffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée en l'association à un traitement de rattrapage approprié utilisant:

- rituximab/dexaméthasone/cytarabine à forte dose/ cisplatine (R-DHAP),
- rituximab/étoposide/méthylprednisolone/cytarabine/ cisplatine (R-ESHAP),
- rituximab/gemcitabine/dexaméthasone/cisplatine (R-GDP) ou
- rituximab/ifosfamide/carboplatine/étoposide (R-ICE) (Buske 2018).

Pour les patients présentant une rechute et inéligibles à la greffe, des protocoles de R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE à dose atténuée ou des schémas thérapeutiques moins intensifs, comme rituximab + gemcitabine + oxaliplatine (R-GemOx) peuvent être appropriés. Des chimiothérapies en monothérapie, telles que l'utilisation de bendamustine ou de pixantrone peuvent également être envisagées.

Lymphome T périphérique

Le protocole CHOP est considéré comme le traitement de première intention de choix pour les personnes âgées atteintes d'un lymphome à cellules T, bien que les rémissions puissent ne pas être durables (Buske 2018). Un traitement de soutien par facteurs de croissance peut permettre d'utiliser des doses plus élevées de chimiothérapie. Une chimiothérapie à dose atténuée, suivie d'une radiothérapie locale peut être un traitement approprié pour les patients atteints d'une maladie de stade précoce. L'inclusion dans des essais cliniques permet aux patients de recevoir les meilleures options thérapeutiques de pointe.

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Contrairement aux lymphomes à cellules B, le lymphome T périphérique se caractérise par une incidence élevée de maladie récidivante et réfractaire précoce. Une maladie récidivante ou réfractaire représente un très mauvais pronostic chez le patient âgé. Par ailleurs, les traitements ultérieurs sont déterminés par la condition physique du patient lui permettant ou non de recevoir un schéma thérapeutique de rattrapage par gemcitabine ou par des agents à base de platine. L'utilisation de nouveaux agents, tels que le brentuximab védotine en monothérapie peut représenter une option thérapeutique pour les patients atteints d'un lymphome à cellules T CD30+. De plus l'inclusion dans un essai clinique peut permettre à ces patients de recevoir d'autres alternatives de traitement. La greffe est une option rarement viable dans cette population.

Lymphome chez les patients atteints de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Considérations

Chez les patients présentant un dérèglement immunitaire induit par le VIH, le contrôle immunologique de certains **oncovirus**, tels que l'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (KSHV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le papillomavirus humain (VPH) à haut risque, le virus de

l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et le polyomavirus à cellules de Merkel, ainsi que les cellules infectées par un virus, est affaibli, permettant ainsi au cancer de se développer (Yarchoan 2018). Un lymphome **définissant le SIDA** désigne généralement un LNH à cellules B de forme agressive apparaissant chez des patients présentant une infection à VIH.

La présence d'une infection à VIH augmente également le risque de développement d'un LH classique ne définissant pas le SIDA. Dans le cas d'un LH associé à l'infection à VIH, une cellularité mixte est le type histologique le plus courant. Les cellules de Reed-Sternberg sont généralement infectées par l'EBV et le microenvironnement tumoral présente des caractéristiques uniques. Un LH associé à l'infection à VIH survient généralement chez des patients d'âge avancé présentant fréquemment des **symptômes B**, une atteinte viscérale et des présentations rares, telles qu'une maladie touchant uniquement les os (**tableau 2**) (Yarchoan 2018). Un LH associé à l'infection à VIH se présente sous forme agressive, souvent accompagné d'une atteinte extra-ganglionnaire ou de la moelle osseuse.

Bien que l'incidence du LH soit dix fois plus élevée chez les patients atteints du VIH que dans la population générale, l'incidence a diminué grâce à la mise sur le marché d'un traitement plus efficace contre le VIH (Bachanova 2016, Shanbhag 2018).

Tableau 2. Exemples de syndromes lymphoprolifératifs fortement associés à une infection par le VIH

Type de lymphomes	Principaux résultats de diagnostic immunohistochimique et moléculaire	Caractéristiques uniques des patients atteints du VIH
Lymphome de Hodgkin classique	Cellules de Reed-Sternberg, fréquemment EBV+	Une maladie extra-ganglionnaire est diagnostiquée fréquemment chez des patients atteints d'une infection par VIH, comprenant des tableaux cliniques de maladie uniquement osseuse; l'âge médian est supérieur à celui en cas de LH au sein de la population générale.
Lymphome diffus à grandes cellules B	CD20+, peut présenter une translocation c-myc	Le lymphome le plus fréquent chez les patients atteints du VIH; peut présenter une atteinte du SNC

SNC, système nerveux central; EBV, virus d'Epstein-Barr; LH, lymphome de Hodgkin
Adapté de: Yarchoan 2018

La stadification du lymphome associé au VIH doit inclure une évaluation de l'atteinte du SNC. Une analyse cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) peut être associée à un taux plus élevé de résultats faux négatifs; c'est pourquoi, l'analyse de **cytométrie en flux** du LCR est utile pour évaluer l'atteinte leptoméningée.

La **survie globale** des patients atteints d'un lymphome associé au VIH a augmenté de < 20 %, schémas thérapeutiques antirétroviraux antérieurs à trois

médicaments, à > 80 % à l'heure actuelle. Des résultats de survie analogues à ceux observés dans la population générale ont été montrés pour les patients atteints de lymphomes associés au VIH lorsqu'ils ont été traités par des schémas thérapeutiques à dose complète adaptés au type histologique particulier de lymphome. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est envisageable chez des patients atteints du VIH, présentant des résultats de survie similaires à ceux rapportés pour la population générale (Alvarnas 2016).

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Étant donné que la plupart des tumeurs associées au VIH sont provoquées par des virus **oncogènes** ou par d'autres agents exogènes, il est possible de les prévenir. Un diagnostic précoce et l'initiation d'un traitement antirétroviral du VIH associant trois médicaments jouent un rôle essentiel pour réduire au minimum le risque de développement de cancers associés au VIH.

Le tableau clinique du lymphome associé au SIDA est très différent de celui observé chez les patients atteints d'un lymphome, mais ne présentant pas de VIH. L'individu infecté par le VIH, atteint également d'un lymphome agressif, se présente habituellement avec une maladie de stade avancé qui est fréquemment extra-ganglionnaire. Les sites extra-ganglionnaires fréquents comprennent:

- Moelle osseuse
- Foie
- Méninges
- Appareil digestif

Les zones généralement touchées par la maladie sont les suivantes:

- Anus
- Cœur
- Canal biliaire
- Gencive
- Muscles

Approches thérapeutiques chez les patients atteints d'un lymphome associé au VIH

Chez les patients atteints d'un lymphome associé au VIH, l'évolution clinique est plus agressive et la maladie est à la fois plus étendue et moins sensible à la chimiothérapie que chez les autres patients souffrant d'un lymphome. L'immunodéficience et les cytopénies, courantes lors de la consultation initiale du patient, sont exacerbées par l'administration d'une chimiothérapie. Le traitement du lymphome augmente le risque d'infections opportunistes, qui compromet davantage l'administration d'un traitement approprié.

Le traitement des patients atteints d'un lymphome lié au SIDA représente un défi en raison de l'initiation d'un traitement adapté au stade de la maladie et au type histologique de la maladie avec les limites imposées par l'infection par le VIH. En plus du traitement anticancéreux, les composantes d'une stratégie thérapeutique optimale comprennent:

- Un traitement antirétroviral hautement actif (TAHA);
- Un traitement prophylactique des infections opportunistes;

- Une identification rapide et le traitement des infections.

La prise en charge de patients atteints d'un lymphome associé au VIH représente un défi pour de nombreuses raisons (**figure 1**). Les patients VIH positifs et présentant une immunodéficience sous-jacente ont une insuffisance médullaire qui compromet l'administration de médicaments à une intensité de dose optimale. Le risque d'infection peut également entraîner une baisse de la dose de médicament administrée. Pour finir, une chimiothérapie en elle-même compromet le système immunitaire et augmente le risque d'infection opportuniste.

Défis

- Syndrome de VIH sous-jacent
- État du système immunitaire
- Interactions médicamenteuses multiples
- Âge avancé du patient lors du diagnostic

Adapté de: Bachanova 2016

Figure 1. Les défis à relever en matière de traitement des patients atteints d'un lymphome associé au VIH

Castillo et ses confrères (2015) ont utilisé le protocole ABVD plus un traitement par association d'antirétroviraux pour traiter les patients atteints d'un LH classique associé au VIH, de stade avancé et ont obtenu des taux de **survie sans progression** à 5 ans et de **survie globale**, respectivement, de 69 % et 78 %. Des taux de **rémission complète** très satisfaisants et des taux de **survie sans progression** à 2 ans ont été rapportés avec le protocole BEACOPP (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) associé à une radiothérapie du champ atteint chez des patients atteints d'un LH associé au VIH (Hentrich 2012). Chez ces patients, les infections opportunistes sont fréquemment la cause de mortalité (Berenguer 2008; Tanaka 2007). Bien que le pronostic de cette population se soit amélioré, les taux de guérison restent plus faibles que ceux obtenus chez les patients sans infection par VIH (Bachanova 2016).

Chez les patients atteints du VIH associé à un LDGCB, à la fois le protocole R-CHOP (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) et le protocole EPOCH (étoposide, prednisone, vincristine et doxorubicine) à dose ajustée associés aux schémas thérapeutiques par rituximab (R-EPOCH) ont été utilisés pour obtenir une rémission efficace (Hunter 2017).

La prise en charge complète des patients atteints d'un lymphome associé au VIH nécessite les compétences de différents membres d'une équipe multidisciplinaire. L'équipe thérapeutique en charge du patient doit comprendre un hématologue/oncologue, un médecin spécialiste du VIH et des médecins spécialisés en organes

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

spécifiques, y compris des professionnels de santé spécialisés en maladies infectieuses, gastro-entérologie et hépatologie, neurologie et en prise en charge psychiatrique/des dépendances (Bachanova 2016).

Syndromes lymphoprolifératifs post-greffe (SLPG)

Considérations

Les syndromes lymphoprolifératifs post-greffe (SLPG) représentent un groupe hétérogène de lymphomes qui sont l'une des complications les plus graves survenant lors d'une greffe d'organe solide ou d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et sont dus en grande partie au virus d'Epstein-Barr (EBV) (DeStefano 2018). L'apparition d'un SLPG à la suite d'une greffe d'organe solide provient fréquemment du receveur, tandis qu'un SLPG suivant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est généralement dû au donneur (NCCN 2020b).

L'échec du système immunitaire à déclencher une réponse immunitaire cytotoxique contre le SLPG est multifactoriel et comprend des mécanismes iatrogènes et physiologiques (DeStefano 2018). Les agents immunosuppresseurs réduisent la quantité et la qualité de lymphocytes T, les rendant ainsi moins performants pour produire des cytokines, qui sont essentielles pour la destruction immunitaire des cellules infectées.

L'incidence du SLPG associé soit à une greffe d'organe solide, soit à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) varie, allant d'environ 0,1 % à 20 % et augmente en fonction du nombre de facteurs de risque présents (**tableau 3**). L'apparition d'un SLPG à la suite d'une greffe d'organe solide varie, également, en fonction du type d'organe greffé et à la suite d'une allo-GCSH varie en fonction du degré de correspondance de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et du besoin d'un protocole de déplétion des lymphocytes T avant la greffe. La présence de syndromes lymphoprolifératifs post-greffe ne semble pas augmenter le risque de SLPG (Strati 2016).

Tableau 3. Facteurs de risque de développement d'un SLPG

Après une greffe d'organe solide	Après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)
Incompatibilité sérologique de l'EBV (receveur négatif, donneur positif); Type d'organe greffé (risques les plus élevés pour les greffes multi-organes, d'intestin, du poumon, du cœur-poumons); Intensité de l'immunosuppression d'induction/type immunosuppression; Utilisation d'ATG ou de l'anticorps monoclonal anti-CD3, inhibition de la calcineurine par le tacrolimus en tant que principal traitement immunosuppresseur; Utilisation de l'azathioprine et de nouveaux agents (bélatcept); CMV actif.	Allogreffes non apparentées ou allogreffes incompatibles avec les HLA; Utilisation d'ATG ou de l'anticorps monoclonal anti-CD3 pour prévenir ou traiter la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD); Déplétion des lymphocytes T de l'allogreffe; Diminution du conditionnement d'intensité; Seconde greffe.
ATG, globuline antithymocyte; CMV, cytomégalovirus; EBV, virus d'Epstein-Barr; GVHD, maladie du greffon contre l'hôte; AcM, anticorps monoclonal Source: NCCN 2020; DeStefano 2018	

Diagnostic et tableau clinique

Le tableau clinique du SLPG se caractérise par une incidence élevée de maladies extra-ganglionnaires, qui peuvent toucher le système gastro-intestinal, les allogreffes d'organes solides et le système nerveux central. Une histopathologie et un immunophénotypage approprié sont indispensables pour poser un diagnostic.

Le bilan diagnostique doit inclure un examen clinique, une évaluation de l'indice de performance, des analyses biologiques (NFSc, bilan métabolique, mesure du taux de LDH sérique), éventuellement une évaluation de la moelle

osseuse, le recueil d'informations issues des antécédents médicaux de traitements immunosuppresseurs et sur l'évolution de la greffe. Les examens d'imagerie recommandés sont les suivants: TDM du thorax/de l'abdomen/du bassin et/ou examen par TEP-TDM du corps entier. La fonction cardiaque doit être évaluée, ainsi que le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) et de l'EBV. Un diagnostic différentiel comprend l'exclusion du SLPG provenant d'une infection aiguë, d'une maladie du greffon contre l'hôte, d'un rejet de greffe ou d'une rechute d'une tumeur maligne (DeStefano 2018).

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Considérations thérapeutiques relatives au SLPG

Le traitement dépend du sous-type histologique de la maladie (6 sous-types ont été identifiés) et doit être personnalisé (NCCN 2020b). Le SLPG est assez rare. Par conséquent, il existe peu de données cliniques probantes disponibles sur le traitement optimal à initier. C'est pourquoi, l'inclusion de patients souffrant de ce syndrome dans un essai clinique est fortement recommandée. L'objectif du traitement est de stimuler la mort cellulaire directe ou à médiation immunitaire des lymphocytes transformés (DeStefano 2018). Un

traitement doit être initié dès que possible en raison du risque de croissance tumorale rapide et de syndrome de défaillance multiviscérale. La participation d'une équipe multidisciplinaire dans la prise de décision du choix du traitement et de sa mise en œuvre est fortement conseillée.

Le traitement de référence du SLPG lié à une greffe d'organe solide et du SLPG lié à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) **figure 2**. Il est, toutefois, rarement possible de diminuer l'immunosuppression en cas de SLPG lié à une GCSH en raison du risque de développement d'une maladie du greffon contre l'hôte et de rejet de greffe..

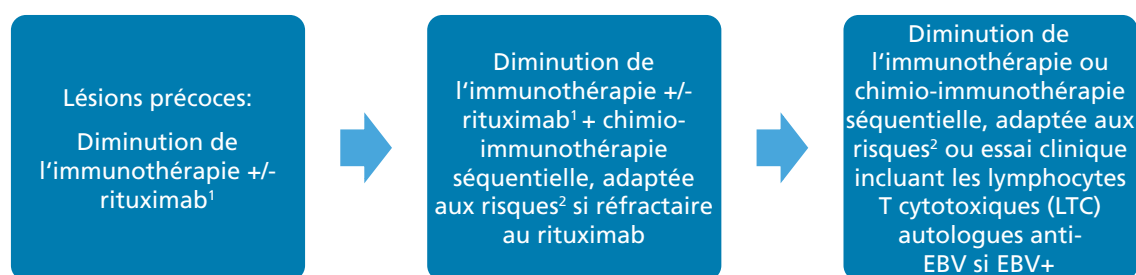


Figure 2a.

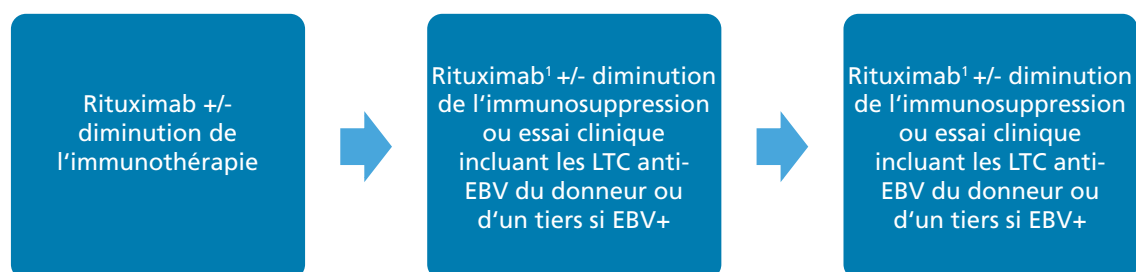


Figure 2b.

Figure 2. Recommandations thérapeutiques relatives au SLPG lié à une greffe d'organe solide (a) et au SLPG lié à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (b) ¹Le rituximab doit être utilisé uniquement pour le SLPG CD20+; ²R-CHOP. L'inclusion dans un essai clinique est recommandée pour tous les patients atteints d'un SLPG. LTC, lymphocyte T cytotoxique; EBV, virus d'Epstein-Barr Adapté de: DeStefano 2018

Une nouvelle greffe après le diagnostic et le traitement d'un SLPG est envisageable chez des patients sélectionnés atteints d'un SLPG à la suite d'une greffe d'organe solide. Un délai d'attente d'au moins un an est recommandé entre le traitement du SLPG et la nouvelle greffe.

Les soins de soutien dans cette population comprennent des mesures prophylactiques pour prévenir l'apparition du syndrome de lyse tumorale, un traitement prophylactique des infections et un traitement de soutien par le facteur de croissance myéloïde pour les patients recevant une chimiothérapie (DeStefano 2018).

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

Références

- Alvarnas JC, Le Rademacher J, Want Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. *Blood* 2016; 128:1050-1058
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373:1824-1834
- Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20:689-696
- Austin LM, Frush DP. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. *Am J Roentgenol* 2011; 197:W737-W746
- Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:110-121
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly pregnant and HIV-infected. *Semin Hematol* 2016; 53:203-208
- Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8:211-217
- Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47:422-428
- Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, et al. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma – a population-based study from Sweden. *Eur J Haematol* 2018; 101:106-114
- Böll B, Görgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *Br J Haem* 2019; 184:82-92
- Böll B, Görgen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127:2189-2192
- Böll B, Görgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; 1522-1529
- Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncol* 2018; 29:544-562
- Castillo JJ, Bower M, Bruhlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer*. 2015; 121:423-31
- Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363:640-652
- Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:4132-4139
- Goyal G, Kanmanthareddy A, Go RS, et al. Treatment trends and outcomes in early-stage Hodgkin lymphoma in elderly: A national Cancer Data Base analysis. *J Clin Onc* 2016; 34:7536
- Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4117-23
- Hersey AE, Giglio P, Kurt H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma during third-trimester pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2020; 135:383-386
- Hunter NB, Vogt S, Ambinder RF. Treatment of HIV-associated lymphomas: the latest approaches for optimizing outcomes. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/treatment-hiv-associated-lymphomas-latest-approaches-optimizing-outcomes>. Consulté en août 2020
- Kritharis, A, Walsh WP, Evens AM. Managing Lymphoma during Pregnancy, Chapter 14. In: Managing Cancer during Pregnancy. Ed. HA Azim Jr. Springer International Publishing Switzerland 2016
- Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematology* 2019; 6:e551-e561
- McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? *Radiographics* 2007; 27:909-917
- Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 2017; 99:385-391

Module V: Prise en charge des lymphomes dans des situations cliniques particulières

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Téléchargé sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Consulté en septembre 2020.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Disponible sur: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Consulté en septembre 2020

National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. NTP Monogr 2013; i-214

Odelia A, Erel J, Chava P, et al. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case based questionnaire. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22:190-199

Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The management of lymphoma in the setting of pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2017; 12:251-256

Pinnix CC, Osborne EM, Chihara D, et al. Maternal and fetal outcomes after therapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy. *JAMA Oncol* 2016; 2:1065-1069

Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2017; 35:1999-2007

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:116-132

Strati P, Gharaibeh KA, Leung N, et al. Solid organ transplant in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia. *Br Journal Haemat* 2016; 174:162-165

DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br Soc Haemat* 2018; 182:330-343

Tanaka PY, Pessoa VP Jr, Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DA, Calore EE. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007; 7:364-368

Van Calsteren K, Heyns L, Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28:683-689

Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:337-344

Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:889-902

Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer–Alliance for Clinical Trials in Oncology–International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3711-3718

Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med* 2018; 378:1029-1041

Glossaire des termes*

Terme	Définition
Agent stimulant l'érythropoïétine	Un médicament qui stimule la moelle osseuse pour produire des globules rouges (érythrocytes).
Alopécie	Absence ou perte anormale de poils à différents endroits du corps où ceux-ci sont habituellement présents. L'alopécie peut être un effet indésirable consécutif à une chimiothérapie et une radiothérapie.
Anémie	Affection qui se manifeste par une baisse anormale du taux d'hémoglobine dans le sang et, habituellement, du nombre de globules rouges (érythrocytes).
Anticorps monoclonal	Type de protéine fabriquée en laboratoire qui peut se lier à des substances du corps; développé pour se lier à une seule substance.
Antigène 6-chimérique (Cellules CAR-T)	Cette thérapie repose sur la manipulation génétique des lymphocytes T d'un patient pour générer une réponse contre un antigène de surface des cellules leucémiques, le plus souvent CD19.
Antigène leucocytaire humain (HLA)	Complexe génétique codant pour les principales protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) chez l'Homme. Ces protéines de surface cellulaire sont responsables de la régulation du système immunitaire.
Azotémie	Taux anormalement élevé d'urée ou d'autres composés azotés dans le sang. Détectée par l'analyse du taux sérique d'azote uréique dans le sang (BUN).
Caractérisation génomique Profilage génétique	Méthode de laboratoire utilisée pour évaluer les gènes et la façon dont les gènes interagissent les uns avec les autres et avec l'environnement. Cette méthode peut être utile pour identifier la prédisposition génétique à certaines maladies ou la réponse au traitement.
Caryotype	Analyse des chromosomes des cellules leucémiques.
Cellule lymphoïde	Toutes les cellules responsables de la production de l'immunité médiée par des cellules ou des anticorps, comprenant les lymphocytes, les lymphoblastes et les cellules plasmiques.
Cellules néoplasiques	Cellules cancéreuses/malignes
Cellules progénitrices	Cellule biologique qui, comme une cellule souche, a tendance à se différencier en un type spécifique de cellule, mais qui est déjà plus spécifique qu'une cellule souche et qui est poussée à se différencier en sa cellule «cible».
Cellules souches hématopoïétiques	Les cellules souches qui donnent naissance à d'autres cellules sanguines dans un processus appelé hématopoïèse.
Cellules tueuses naturelles	Lymphocytes capables de se lier à certaines cellules tumorales et à des cellules infectées par le virus sans la stimulation d'antigènes, et de les détruire par l'insertion de granules contenant de la perforine.
Coagulation intravasculaire disséminée (CID)	Pathologie lors de laquelle de petits caillots sanguins se développent dans la circulation sanguine, bloquant les petits vaisseaux sanguins. La coagulation accrue épuise les plaquettes et les facteurs de coagulation nécessaires pour contrôler le saignement; elle conduit à un saignement excessif.
Cytochimie	La biochimie des cellules, en particulier celle des macromolécules responsables de la structure et de la fonction cellulaires, décrit également un processus d'identification du contenu biochimique des cellules.
Cytogénétique	L'étude de la structure et de la fonction des chromosomes
Cytométrie en flux	Méthode de laboratoire utilisée pour détecter, identifier et compter des cellules spécifiques en fonction des caractéristiques physiques et/ou des marqueurs, appelés antigènes, à la surface cellulaire ou à l'intérieur de cellules qui sont propres à ce type de cellules.
Cytomorphologie	La morphologie (forme) des cellules.

Le lymphome chez l'adulte

Terme	Définition
Exosome	Vésicules extracellulaires qui sont libérées à partir de cellules lors de la fusion d'un compartiment endocytaire intermédiaire, du corps multivésiculaire et de la membrane plasmique. Elles libèrent des vésicules intraluminales dans le milieu extracellulaire et les vésicules ainsi libérées sont des exosomes. Les exosomes issus de cellules cancéreuses peuvent être des puissants médiateurs favorisant la survie des cellules cancéreuses et les métastases.
Extravasation de vésicants	Fuite de certains médicaments appelés «vésicants» d'une veine dans le tissu environnant. L'utilisation de vésicants provoquent des vésicules et autres lésions tissulaires qui peuvent être d'intensité sévère et peuvent entraîner une nécrose des tissus.
Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (FSC-G)	Glycoprotéines qui favorisent la production de globules blancs (principalement des granulocytes, tels que les neutrophiles), en réponse à une infection; stimule les cellules souches dans la moelle osseuse pour produire plus de globules blancs particuliers.
Fatigue	Fatigue extrême malgré un sommeil suffisant; entrave la capacité à effectuer normalement des activités quotidiennes.
Gène suppresseur de tumeurs	Un type de gène qui code pour une protéine, appelée protéine suppresseur de tumeur, qui aide à contrôler la croissance cellulaire. Des mutations (modifications dans l'ADN) dans les gènes suppresseurs de tumeurs peuvent entraîner le développement d'un cancer. Il est également appelé «antigène».
Génome/génomique	Étude de l'ensemble complet de l'ADN.
Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques	Une intervention pendant laquelle des cellules souches provenant d'un donneur génétiquement compatible, mais pas identique, sont transfusées au receveur.
Greffe autologue de cellules souches	Une intervention pendant laquelle des cellules souches sont récoltées, conservées, puis injectées ultérieurement dans le corps du même patient.
Hybridation in situ fluorescente (FISH)	Un test utilisant des colorants fluorescents spéciaux qui se fixent à des gènes spécifiques ou à des chromosomes particuliers. FISH identifie la plupart des changements chromosomiques (tels que les translocations) qui sont visibles au microscope lors de tests cytogénétiques de référence, ainsi que certains changements trop petits pour être observés avec les tests cytogénétiques classiques. Cette hybridation peut être utilisée sur le sang périphérique ou la moelle osseuse ou à partir de tissus, tels que des échantillons de ganglions lymphatiques.
Immunohistochimie	Méthode de laboratoire qui utilise des anticorps pour vérifier certains antigènes dans un échantillon de tissu. Les anticorps sont habituellement liés à une enzyme ou à un colorant fluorescent. Après la liaison des anticorps à l'antigène, l'enzyme ou le colorant est activé et l'antigène peut ensuite être observé au microscope. Cette méthode est utilisée pour diagnostiquer ou différencier les types de cancer.
Immunophénotypage	Classification des cellules leucémiques en fonction des substances (antigènes) sur leurs surfaces. Les cellules leucémiques peuvent avoir différents antigènes selon le type de cellules dans lequel la leucémie prend naissance et la maturité de la cellule.
Immunosuppression	Suppression du système immunitaire et capacité à lutter contre les infections et les autres maladies.
Lésions miliaries	Innombrables nodules pulmonaires de petite taille (1 à 4 mm) disséminés dans les poumons.
Leucocyte	Cellule sanguine produite dans la moelle osseuse et que l'on trouve dans le sang périphérique et le tissu lymphatique; les cellules font partie du système immunitaire. Il existe différents types de leucocytes: les granulocytes, les monocytes et les lymphocytes.

Terme	Définition
Leucocytose	Augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, en particulier lors d'une infection.
Leucopénie	Diminution du nombre de leucocytes, qui représentent le principal système de défense de l'organisme contre une infection.
Lymphoblaste	Un lymphocyte naïf modifié avec une morphologie cellulaire modifiée. Il fait référence aux cellules immatures, qui se différencient généralement pour former des lymphocytes matures. Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), ce terme fait référence aux cellules malignes leucémiques, les précurseurs des lymphocytes, qui se multiplient de manière incontrôlée.
Lymphoedème	Maladie se manifestant par une accumulation excessive de liquide lymphatique dans les tissus qui provoque un gonflement. Cette maladie peut apparaître dans un bras ou une jambe, si les vaisseaux lymphatiques sont obstrués, endommagés ou retirés lors d'une intervention chirurgicale (ablation).
Macrophage	The lowest point. May refer, for example, to the lowest blood count after chemotherapy or the lowest concentration of a drug in the body
Maladie définissant le SIDA	Certaines maladies graves et mortelles qui surviennent chez les personnes VIH positives sont appelées «maladies définissant le SIDA». Lorsqu'une personne contracte l'une de ces maladies, il ou elle est diagnostiqué(e) avec un stade avancé d'infection à VIH, plus connue sous le nom de SIDA.
Maladie résiduelle	Quantité des cellules malignes restante après l'administration d'un traitement. Pour calculer cette quantité, il existe des techniques de laboratoire spécifiques, mais très différentes.
Maladie résiduelle mesurable/minimale (MRD)	Maladie restant après la mise en oeuvre du traitement.
Mucosite/stomatite	Une complication survenant lors d'une chimiothérapie/radiothérapie provoquant une inflammation de la muqueuse du système digestif. Celle-ci est fréquemment perçue comme une inflammation ou une irritation des membranes muqueuses de la bouche.
Myéloblaste	Cellule souche unipotente qui se différencie en cellules effectrices de la lignée de granulocytes; elle se trouve dans la moelle osseuse.
Myélosuppression	Pathologie qui se manifeste par une diminution de l'activité de la moelle osseuse, entraînant une baisse du taux d'érythrocytes, de plaquettes et de neutrophiles.
Nadir	Le point le plus bas. Il peut, par exemple, faire référence à la numération formule sanguine la plus faible après une chimiothérapie ou à la concentration la plus faible d'un médicament dans l'organisme.
Neutropénie	Diminution du nombre de granulocytes (globules blancs) qui fournissent le principal système de défense de l'organisme contre une infection.
Oncogène	Gène qui apparaît sous une forme mutée (modifiée) d'un gène impliqué dans la croissance cellulaire normale. Les oncogènes peuvent provoquer la croissance des cellules cancéreuses. Les mutations des gènes qui deviennent oncogènes peuvent être héréditaires ou provoquées par l'exposition à des substances présentes dans l'environnement à l'origine du cancer.
Pancytopénie	Diminution du nombre d'érythrocytes, de plaquettes et de granulocytes.
Phénotype	L'ensemble des caractéristiques observables d'un individu résultant de l'interaction de son génotype avec l'environnement.
Proto-oncogène	Gène impliqué dans la croissance cellulaire normale. Les mutations dans un proto-oncogène peuvent entraîner sa modification en oncogène, qui peut à son tour provoquer la croissance de cellules cancéreuses.

Le lymphome chez l'adulte

Terme	Définition
Qualité de vie (QdV)	Perception d'un individu relative à sa position dans la vie dans le contexte de la culture et des systèmes de valeurs dans lesquels il vit et par rapport à ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses préoccupations.
Radiocystite	Inflammation de la paroi vésicale provoquée par une radiothérapie du bassin, y compris de la vessie. Les symptômes peuvent se dissiper à l'arrêt de la radiothérapie.
Radiodermite	Affection de la peau représentant un effet indésirable fréquent consécutif à une radiothérapie. La peau lésée est douloureuse, présente des rougeurs, des démangeaisons et des cloques.
Réaction en chaîne par polymérase (PCR)	Technique de laboratoire utilisée pour réaliser plusieurs copies d'un segment d'ADN; très précise et peut être utilisée pour amplifier ou copier une cible spécifique d'ADN à partir d'un mélange de molécules d'ADN.
Réponse complète (RC)	La disparition de l'ensemble des signes de cancer en réponse au traitement. Toutefois, cela ne signifie pas toujours que le cancer a été guéri. Cette notion est, également, appelée rémission complète.
Réponse métabolique complète	Un résultat obtenu à l'aide d'un examen d'imagerie par TEP-TDM au FDG montrant la disparition de l'activité tumorale métabolique dans les lésions cibles et non cibles, marqué par la diminution de la valeur de fixation normalisée de la tumeur par rapport au taux de tissu normal environnant.
Sites extramédullaires	Ils sont situés ou surviennent à l'extérieur de la moelle épinière ou du bulbe rachidien.
Survie globale (SG)	La durée de vie des patients diagnostiqués avec la maladie à compter de la date du diagnostic ou du début du traitement; utilisée dans les essais cliniques pour mesurer l'efficacité d'un traitement.
Survie sans maladie	Un concept utilisé pour décrire la période après un traitement réussi au cours de laquelle il n'y a aucun signe ni de symptôme de la maladie.
Survie sans progression (SSP)	La durée de vie d'un patient atteint de la maladie, mais sans progression de celle-ci, pendant et après un traitement anticancéreux. Elle est utilisée dans les essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement sur un patient.
Syndrome de lyse tumorale (SLT)	Pathologie qui se développe lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses meurent dans un court laps de temps, libérant leur contenu dans le sang.
Thérapie immunoconjuguée	Traitement qui utilise une substance immunitaire, comme un anticorps monoclonal, chimiquement liée à une substance tueuse de cellules, comme une toxine, un radioisotope ou un médicament. La substance immunitaire cible certains types de cellules et la substance liée tue les cellules ciblées sans nuire aux autres cellules.
Thrombocytopénie	Pathologie se manifestant par un nombre de plaquettes dans le sang inférieur à la normale; elle peut provoquer facilement des ecchymoses et des saignements des plaies ou des saignements dans les muqueuses.
Traitement immunosuppresseur	Suppression délibérée du système immunitaire induite par un médicament ou un rayonnement souvent en préparation à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.
Traitement myéloablatif	Chimiothérapie à forte dose (la plupart du temps) visant à tuer des cellules de la moelle osseuse, y compris des cellules cancéreuses. Ce traitement permet de diminuer le nombre de cellules sanguines normales de la moelle osseuse et peut provoquer des effets indésirables sévères.
Xérostomie	Sécheresse buccale apparaissant en cas de diminution de la production salivaire. Elle peut apparaître en raison de certains types de chimiothérapie et radiothérapie de la tête ou du cou.

*Les termes présentés dans le présent glossaire ne sont pas nécessairement propres à la leucémie aiguë. Certains termes font référence à des concepts généraux dans le diagnostic, le traitement et la prise en charge des cancers et d'autres maladies ou affections.

Ressources

Ressources de sites Internet destinées aux professionnels de santé

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium asco.org/survivorship	Outils et ressources pratiques permettant aux professionnels de santé spécialisés dans les traitements anticancéreux (oncologues) d'améliorer leurs prestations de services pour les patients qui ont terminé leur traitement curatif ou qui sont passés à un traitement d'entretien ou prophylactique. Parmi les thèmes abordés figurent les conseils en matière de fertilité, la prise en charge des effets psychosociaux du cancer, les préoccupations d'ordre financier, ainsi que les conseils en matière d'alimentation et d'exercice physique.
BC Cancer www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-Ressources/cancer-drug-manual/drug-index#g-content	Informations concises et à jour relatives aux médicaments administrés en oncologie. Ce site fournit également aux patients des informations sur les médicaments.
Cancer Research UK www.cancerresearchuk.org/	Ce site fournit des informations concernant les symptômes, les facteurs de risque, les statistiques d'incidence, le traitement et les essais cliniques menés sur le lymphome non hodgkinien.

Ressources de sites Internet destinées aux patients et leurs familles, ainsi qu'aux professionnels de santé

American Cancer Society (ACS) www.cancer.org	Source importante d'informations destinées aux patients cancéreux et aux soignants
American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium www.cancer.net/survivorship	Informations concernant les perspectives futures à la fin du traitement, la prise en charge des effets tardifs du traitement, les conseils pour reprendre une vie normale après un cancer et la gestion d'une rechute.
Centres de prévention et de contrôle des maladies - Survivants au cancer: www.cdc.gov/cancer/survivors/index.htm	Informations sur une série de sujets destinés aux patients et aux survivants, soignants et professionnels de santé en oncologie.
Facebook	Plusieurs groupes de patients utiles existent, tels que "Living with follicular lymphoma" («Vivre avec un lymphome folliculaire»).
Journey Forward https://www.journeyforward.org/category/cancer/	Informations destinées aux survivants du cancer sur la vie après le traitement anticancéreux, les soins personnels après un cancer, la prise en charge du cancer/traitement des symptômes.
Livestrong https://www.livestrong.org/	Une diversité d'outils et de ressources pour aider à relever les défis d'un diagnostic de cancer.
Lymphoma Coalition www.lymphomacoalition.org/	Un réseau mondial de groupes de patients atteints de lymphome; fournit une base de données complète avec des références à des groupes de soutien locaux.
Lymphoma Association www.lymphomas.org.uk/	Cette association est spécialisée dans la fourniture d'informations et le soutien apporté à toute personne atteinte d'un lymphome (c.-à-d. patients, famille, soignants et amis). Les services sur ce site Internet interactif comprennent une assistance téléphonique, un large éventail de publications gratuites sur les patients, des informations sur les groupes de soutien locaux et des ressources pédagogiques.
Lymphoma Action www.lymphoma-action.org.uk/	Ce site fournit des documents d'information et un soutien aux patients atteints d'un lymphome. Il gère également un programme d'anciens patients qui met en relation un nouveau patient diagnostiqué avec un lymphome avec un patient dont le diagnostic est similaire (site britannique).

Ressources

Ressources de sites Internet destinées aux patients et leurs familles, ainsi qu'aux professionnels de santé

Lymphoma Information Network www.lymphomainfo.net/	Ce site offre des informations complètes au patient sur le lymphome et son traitement.
Lymphoma Research Foundation www.lymphoma.org/	Ce site propose un vaste éventail de programmes pédagogiques et de publications gratuites pour les personnes atteintes d'un lymphome, comprenant des brochures spécifiques à la maladie et des fiches d'informations spécifiques à la maladie et au traitement.
Leukemia & Lymphoma Society www.lls.org	Ce site propose du matériel pédagogique en ligne et des programmes Web.
National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship https://cancercontrol.cancer.gov/ocs	Source importante d'informations sur le thème de la survie au cancer destinée aux survivants du cancer et aux soignants, aux professionnels de santé, aux chercheurs et aux représentants de patients.
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/	Source importante de recommandations de bonnes pratiques destinées aux professionnels de santé. Les recommandations destinées aux patients visent à aider les patients à parler de leur cancer avec leurs médecins afin de trouver la meilleure option thérapeutique pour leur maladie.

Ressources propres à chaque pays

Macmillan Cancer Support www.macmillan.org.uk	Ce site propose un soutien médical, psychologique et financier aux patients diagnostiqués avec un cancer (site britannique).
Ho/noho (organisation suisse) www.lymphome.ch	Un organisme suisse dont l'objectif est de sensibiliser la population au lymphome et de fournir des informations et un soutien aux patients et à leurs familles.
France Lymphome Espoir www.francelymphomeespoir.fr/	Une association française de patients atteints d'un lymphome qui vise à aider et à informer sur la maladie et le traitement.
Deutsche Leukämie & Lymphom Hilfe e.V. www.leukaemie-hilfe.de/startseite.html	Un organisme allemand qui se consacre à fournir un soutien, y compris des informations, aux patients atteints d'une leucémie et d'un lymphome.
Patiëntenvereniging voor Lymfomen www.lymfklierkanker.be/nl/	Un organisme néerlandophone qui propose un soutien aux patients et à leurs familles en fournissant des informations sur le lymphome et son traitement. Cet organisme propose des séances d'informations, des conférences, des réunions de patients et travaille en étroite collaboration avec des hématologues de différents hôpitaux universitaires en Belgique.

Ces ressources ne sont pas exhaustives; elles représentent une sélection des informations disponibles.

Notes



Cette brochure a été soutenue par Celgene / Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland et Takeda Pharma AG.



Date de préparation: 04.2021.

Copyright© 2021, Groupe HNHP (Haematology Nurses & Healthcare Professionals)

Tous droits réservés