

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



GUIDE DU PARCOURS DE SOINS

**Tumeur maligne, affection maligne du tissu
lymphatique ou hématopoïétique**

Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte



Juillet 2013

Ce document s'inscrit dans un double dispositif :



La mise en œuvre de parcours de soins de qualité pour l'ensemble des ALD

Élaborer pour chaque maladie 3 documents complémentaires et cohérents : un guide pour le médecin traitant, une liste d'actes et de prestations support du protocole de soins ALD et un guide patient.



La mise en œuvre du plan cancer 2009-2013

Mesure 18

Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant.

Action 18.2

Conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance

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

Haute Autorité de Santé

Service documentation - information des publics
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer

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

Sommaire

Abréviations et acronymes	5
Objectifs et méthode	6
1. Introduction	7
1.1 Épidémiologie	7
1.2 Facteurs de risque	7
1.3 Définitions et histoire naturelle	7
2. Diagnostic et bilan initial	9
2.1 Circonstances de découverte	9
2.2 Démarche diagnostique	9
3. Prise en charge spécialisée en onco-hématologie	11
3.1 Confirmation du diagnostic : examen anatomo-pathologique	11
3.2 Bilan d'extension	11
3.3 Évaluation préthérapeutique	12
3.4 Prise en charge thérapeutique	14
4. Prise en charge partagée	19
Effets indésirables et complications précoces des traitements	19
4.1 Effets indésirables liés à la chimiothérapie	19
4.2 Effets indésirables liés à la radiothérapie	20
5. Implication du patient	21
5.1 Information du patient	21
5.2 Éducation thérapeutique du patient	21
6. Suivi partagé des patients en rémission après traitement	22
6.1 Objectifs	22
6.2 Organisation	22
6.3 Modalités du suivi du lymphome de Hodgkin	23
6.4 Complications et effets indésirables tardifs des traitements	23
6.5 Prise en charge médicale globale	26

Annexe 1.	Liste des participants _____	27
Annexe 2.	Classification d'Ann Arbor - Modifications dites « de Cotswolds » __	30
Annexe 3.	Facteurs de risque et groupes pronostiques _____	31
Annexe 4.	Prescription – encadrement réglementaire _____	32
Annexe 5.	Prise en charge de la douleur _____	33
Annexe 6.	Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers	34
Annexe 7.	Références_____	37

Abréviations et acronymes

ABVD	Adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BEACOPP	Bléomycine, etoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
DLCO	Diffusion libre du monoxyde de carbone
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
EF-RT	<i>Extended field radiotherapy</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ETP	Éducation thérapeutique du patient
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony stimulating factor</i>
GHSG	<i>German Hodgkin Study Group</i>
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
IF-RT	<i>Involved field radiotherapy</i>
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
LNH	Lymphome(s) non hodgkinien(s)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPT	orthopantomogramme
PPS	Programme personnalisé de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie (ou scanner)
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons au 18-fluorodéoxyglucose

Objectifs et méthode

L'objectif de ce guide destiné aux médecins traitants (loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie) est d'expliciter la prise en charge optimale et le parcours de soins **des patients adultes admis en ALD pour un lymphome de Hodgkin**.

Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire avec l'appui d'un groupe de lecture en conformité avec la méthode HAS¹.

Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'AMM ont fait l'objet d'une relecture par l'ANSM.

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

Les principales recommandations nationales et internationales utilisées sont citées dans les « Références ».

¹ Haute Autorité de santé (HAS). Méthode d'élaboration des guides d'affections de longue durée (ALD) à destination des médecins et des listes des actes et prestations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_460513/en/methode-d-elaboration-des-guides-d-ald-a-destination-des-medecins-et-des-listes-des-actes-et-prestations

1. Introduction

1.1 Épidémiologie

En 2011, environ 1 840 nouveaux cas de lymphome de Hodgkin ont été diagnostiqués en France², soit 0,5 % de l'ensemble des cancers.

L'incidence de cette maladie est globalement stable. Il existe deux pics d'incidence : un premier chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un second chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Le lymphome de Hodgkin peut se voir chez l'enfant et l'adolescent (lymphome le plus fréquent) mais il est exceptionnel avant 5 ans.

Le lymphome de Hodgkin est un cancer de bon pronostic, avec un taux de survie relative à 5 ans de 84 % toutes formes confondues³. C'est l'un des cancers présentant le meilleur pronostic sur le long terme. En France, il a entraîné le décès d'un peu moins de 300 patients en 2011, soit 0,2 % des décès par cancer.

1.2 Facteurs de risque

Les causes du lymphome de Hodgkin demeurent inconnues.

1.3 Définitions et histoire naturelle

Le lymphome de Hodgkin est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires.

Il se différencie des lymphomes non hodgkiniens⁴ (LNH) par :

- la présence de grandes cellules tumorales caractéristiques sur le plan morphologique et immunologique : les cellules de Reed-Sternberg ;
- une présentation clinique plus fréquemment localisée ;
- un pronostic globalement meilleur.

La classification OMS 2008 distingue deux types de lymphomes de Hodgkin :

- le lymphome de Hodgkin classique (environ 95 % des cas) ;
- le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema (environ 5 % des cas).

² Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

³ Institut National du Cancer. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux*. Boulogne-Billancourt: INCA; 2010. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9584-survie-attendue-des-patients-atteints-de-cancer-etat-des-lieux-2010

⁴ La prise en charge des lymphomes non hodgkiniens n'est pas traitée dans ce document. Un guide ALD 30 spécifique leur est consacré (révisé en 2012) : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>

La forme classique comporte 4 sous-types histologiques qui sont, du plus fréquent au plus rare :

- scléro-nodulaire ;
- à cellularité mixte ;
- riche en lymphocytes ;
- à déplétion lymphocytaire.

Le sous-type histologique ne modifie pas la prise en charge.

Le lymphome de Hodgkin évolue lentement et diffuse par voie lymphatique (extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents) et/ou hématogène (atteinte médullaire, splénique et viscérale).

Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer le pronostic des malades. Le lymphome de Hodgkin présente une grande sensibilité aux traitements chimio-radiothérapeutiques permettant, le plus souvent, une guérison ; il a été le premier cancer guéri par ces traitements. Il s'agit de l'un des cancers les plus curables. Le plus souvent, notamment pour les formes localisées, la prise en charge peut être réalisée exclusivement en ambulatoire.

Les rechutes nécessitent des traitements plus lourds, leur gravité dépendant du délai de survenue, de la localisation, de l'âge du patient, etc. Certaines d'entre elles peuvent être curables.

Les traitements exposent à un risque important de complications sur le long terme, en particulier chez les patients les plus jeunes. D'où l'importance de mettre en œuvre une surveillance clinique prolongée.

Étant donné la prise en charge particulière et la rareté du lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (ou paraganulome de Poppema), seule la prise en charge du lymphome de Hodgkin classique est détaillée dans ce guide. De même, les formes spécifiques du lymphome de Hodgkin (enfant, femme enceinte, patient très âgé, comorbidité, VIH, etc.) ne sont pas détaillées.

Points clés

- Le lymphome de Hodgkin est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires.
- Il existe deux pics d'incidence : un premier chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un second chez le sujet âgé de plus de 60 ans.
- Il s'agit de l'un des cancers les plus curables et présentant le meilleur pronostic sur le long terme.

2. Diagnostic et bilan initial

2.1 Circonstances de découverte

Le lymphome de Hodgkin nécessite rarement une prise en charge en urgence, même si celle-ci ne doit pas être retardée.

Son diagnostic doit être évoqué devant :

- des adénopathies superficielles persistantes, généralement indolores, non inflammatoires, fermes, non fixées et touchant préférentiellement les aires cervicales basses de façon asymétrique ;
- des signes généraux tels qu'un amaigrissement, de la fièvre ou des sueurs nocturnes profuses ;
- des adénopathies profondes médiastinales, révélées :
 - fortuitement (élargissement du médiastin sur la radiographie pulmonaire), notamment chez le jeune adulte,
 - ou par :
 - une toux sèche et persistante,
 - une gêne thoracique,
 - des signes compressifs (rare) ;
- d'autres signes plus rares :
 - un prurit inexpliqué,
 - des douleurs ganglionnaires déclenchées à l'ingestion d'alcool (caractéristiques) ;
- un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué et marqué : élévation franche et conjointe de la VS et de la CRP.

2.2 Démarche diagnostique

2.2.1 Interrogatoire

L'interrogatoire habituel permet de préciser en particulier les circonstances de survenue et l'évolution des ganglions, les signes généraux (amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses), l'existence d'un prurit ou de douleurs ganglionnaires déclenchées à l'ingestion d'alcool.

Il est important de transmettre ces informations à l'hématologue.

2.2.2 Examen clinique

L'examen clinique comporte notamment un examen soigneux de toutes les aires ganglionnaires superficielles, avec mesure des lésions accessibles, ainsi que la recherche d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie.

2.2.3 Biologie

Avant toute biopsie d'un ganglion persistant, il est nécessaire d'effectuer les examens permettant d'identifier une cause locale ou infectieuse.

Le contexte clinique reste le plus important dans la démarche, il n'y a pas d'examens biologiques spécifiques pour orienter le diagnostic du lymphome de Hodgkin ; on pratique habituellement :

- **hémogramme** : souvent normal ou polynucléose neutrophile, parfois hyperéosinophilie ;
- **VS** : elle peut être accélérée.

2.2.4 Imagerie initiale

L'imagerie initiale peut être décidée en lien avec l'hématologue ou l'oncologue :

- **radiographie pulmonaire** : elle est utilisée pour évaluer la taille d'une atteinte médiastinale éventuelle (le rapport médiastino-thoracique est un facteur pronostique) ;
- **tomodensitométrie (TDM) cervico-thoraco-abdomino-pelvienn**e : elle est importante pour l'évaluation de l'atteinte initiale et indispensable pour le repérage en vue de la radiothérapie selon la technique « involved field » (cf. 3.4.6).

À cette étape de la prise en charge, un avis hématologique est nécessaire. La prise en charge spécialisée est organisée en lien avec le médecin traitant.

Points clés

- Le lymphome de Hodgkin nécessite rarement une prise en charge urgente, même si celle-ci ne doit pas être retardée.
- Son diagnostic doit être évoqué devant :
 - des adénopathies superficielles persistantes ;
 - des signes généraux (amaigrissement, fièvre et sueurs nocturnes profuses) ;
 - des adénopathies profondes médiastinales, révélées fortuitement ou par une toux sèche et persistante ou une gêne thoracique ;
 - un prurit inexpliqué, des douleurs ganglionnaires déclenchées à l'ingestion d'alcool (rares mais caractéristiques) ;
 - un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, persistant et marqué.
- Devant une adénopathie persistante d'origine inconnue après élimination d'une cause locale ou infectieuse, il est recommandé de ne pas prescrire de corticoïdes et d'adresser le patient pour biopsie.

3. Prise en charge spécialisée en onco-hématologie

La prise en charge spécialisée en onco-hématologie et la prise en charge partagée avec le médecin traitant, bien que se déroulant en parallèle et en complémentarité, sont présentées dans ce guide en deux chapitres distincts.

3.1 Confirmation du diagnostic : examen anatomopathologique

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin repose sur l'analyse histopathologique de la biopsie exérèse d'une adénopathie montrant la présence de cellules caractéristiques de Reed-Sternberg.

Si le diagnostic de lymphome est fortement suspecté, il est préférable que cette biopsie soit organisée en lien avec l'hématologue ou l'oncologue.

Du fait de la corticosensibilité des lymphomes, toute corticothérapie peut modifier l'aspect anatomopathologique ainsi que l'imagerie métabolique TEP au fluorodésoxyglucose (FDG).

Devant une adénopathie persistante d'origine inconnue après élimination d'une cause locale ou infectieuse, il est recommandé de ne pas prescrire de corticoïdes avant de procéder à la biopsie.

Dans la mesure du possible, la biopsie diagnostique doit intéresser un ganglion entier afin de permettre son analyse architecturale. Il n'y a pas d'indication à une exérèse ganglionnaire élargie (curage ganglionnaire).

La cytoponction à l'aiguille fine, de moins en moins pratiquée, peut néanmoins fournir une orientation utile et rapide (lymphome de Hodgkin ou LNH, métastase, orientation pour examens complémentaires, etc.).

La congélation rapide de tissu tumoral est hautement souhaitable, elle permet des études complémentaires différées si nécessaire.

La conclusion du compte rendu anatomopathologique doit se référer à la classification internationale 2008 de l'OMS des lymphomes de Hodgkin.

3.2 Bilan d'extension

Le bilan d'extension de la maladie, souvent intriqué avec le bilan diagnostique, est nécessaire pour proposer le traitement le plus adapté, afin d'améliorer le pronostic des stades étendus et de limiter le risque de complications iatrogènes dans les stades localisés.

Ce bilan débute par l'examen clinique puis repose essentiellement sur l'imagerie. Il est réalisé de façon coordonnée par le médecin généraliste et l'équipe référente du traitement.

L'imagerie est primordiale pour déterminer le stade du lymphome de Hodgkin. De plus, les images réalisées dans le cadre du bilan initial serviront de référence lors de l'évaluation de la réponse au traitement.

Examens initiaux (si non réalisés) :

- **radiographie pulmonaire** : elle est utilisée pour évaluer la taille d'une atteinte médiastinale éventuelle (le rapport médiastino-thoracique est un facteur pronostique) ;
- **tomodensitométrie (TDM) cervico-thoraco-abdomino-pelvienne** : elle est importante pour l'évaluation de l'atteinte initiale et indispensable pour le repérage en vue de la radiothérapie selon la technique « involved field » (cf. 3.4.6).

Autres examens habituellement décidés par l'équipe spécialisée :

- **TEP-FDG** : elle permet d'améliorer la qualité de la stadification de l'atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie ;
- **biopsie médullaire** : elle permet d'affirmer l'existence d'un envahissement de la moelle osseuse par le lymphome et sera réalisée en fonction du stade ou des signes généraux.

3.3 Évaluation préthérapeutique

Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités, évalue la faisabilité des différentes options de traitement et recherche des facteurs pronostiques. Ces éléments guideront ensuite la décision thérapeutique discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

3.3.1 Biologie

Examens systématiques :

- **hémogramme** : pour documenter une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie ;
- **vitesse de sédimentation** : facteur de risque pour les formes localisées sus-diaphragmatiques ;
- **protéine C réactive** ;
- **LDH et albuminémie** : paramètres pronostiques des formes disséminées ;
- **bilan hépatique** ;
- **ionogramme** ;
- **créatininémie** ;
- **sérologies hépatites B, C et VIH.**

Examens à faire selon les cas :

- **TSH** si une irradiation cervicale est prévue ;
- **test de grossesse** chez les femmes en âge de procréer.

D'autres examens biologiques peuvent être demandés selon les besoins, en fonction de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités du patient.

Marqueurs tumoraux

Il n'y a pas de marqueur tumoral du lymphome de Hodgkin.

3.3.2 Explorations fonctionnelles

Évaluation de la fonction ventriculaire gauche, par échographie ou scintigraphie, avant un traitement par adriamycine⁵.

Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) (incluant une DLCO⁶) si une chimiothérapie avec bléomycine est envisagée (toxicité pulmonaire).

3.3.3 Préservation de la fertilité

Chez l'homme, du fait des signes généraux du lymphome de Hodgkin, on peut constater avant tout traitement une oligospermie ou une azoospermie. De plus, une stérilité due à la chimiothérapie peut survenir de façon transitoire ou définitive.

Pour le sujet jeune en particulier, une consultation dans une structure assurant la conservation des gamètes et tissus germinaux à usage autologue doit être proposée. Selon le souhait du patient, elle doit avoir lieu avant la mise en place du traitement, en vue d'une cryoconservation de sperme.

Pour les femmes en âge de procréer, le recours à une équipe spécialisée pour la mise en œuvre de mesures de préservation de la fertilité (éventuellement cryoconservation de tissu ovarien) peut être proposé dans certains cas, en fonction du traitement initial. Il le sera, de façon plus courante, avant un traitement de deuxième ligne en raison de l'intensification thérapeutique.

3.3.4 Autres examens

En cas d'infection par le VIH, le VHB ou le VHC, un avis spécialisé permet d'adapter la prise en charge du patient.

Si une irradiation des cavités ORL est prévue, un bilan dentaire est réalisé, incluant la réalisation d'un orthopantomogramme (OPT). La mise en place de gouttières dentaires fluorées sera prévue ultérieurement.

Classifications par stades cliniques et facteurs de risque

Classification par stades cliniques

La classification utilisée est la classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds (voir annexe 2), avec prise en compte des signes généraux, de l'importance de l'atteinte ganglionnaire, d'un envahissement splénique et d'une atteinte viscérale.

Classification par facteurs de risque

Après la classification en stades, l'évaluation des facteurs de risque permet de définir des groupes pronostiques. Plusieurs classifications coexistent (cf. annexe 3), en particulier :

- les **critères de l'EORTC**⁷ et les **critères du GHSG**⁸, utilisés préférentiellement pour les **stades localisés (I et II) sus-diaphragmatiques**⁹, et qui permettent de distinguer 2 sous-groupes :

- groupe favorable : pas de facteur de risque,
- groupe défavorable : ≥ 1 facteur de risque ;

- le **score pronostique international (IPS)** qui s'applique uniquement aux **stades disséminés (III et IV)** et permet également de différencier 2 sous-groupes.

⁵ Ou doxorubicine

⁶ Diffusion libre du monoxyde de carbone

⁷ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

⁸ German Hodgkin Study Group

⁹ Pour les stades localisés sous-diaphragmatiques (rares), les facteurs de risque ne sont pas clairement identifiés.

Le choix du traitement va reposer sur le stade initial du lymphome de Hodgkin (localisé ou disséminé) et sur les facteurs de risque présents (âge, existence de signes généraux, VS, etc.).

3.4 Prise en charge thérapeutique

3.4.1 Stratégies thérapeutiques (cf. annexe 6)

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins¹⁰ (PPS) remis au patient et adressé au médecin traitant.

Au cours du traitement, une symptomatologie douloureuse, un état nutritionnel précaire, une détresse psychologique, un contexte social défavorable à une prise en charge optimale doivent être systématiquement recherchés¹⁰. Il est nécessaire de préserver la qualité de vie et de proposer un soutien au patient et à son entourage (choix d'une personne de confiance, rédaction de directives anticipées¹¹, accès aux soins de support, etc.).

Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles dans leur situation, y compris les essais cliniques, avec une information sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels.

Concernant la participation à un essai clinique, les patients doivent recevoir une information orale et écrite. S'ils acceptent cette participation, ils doivent signer un formulaire de consentement éclairé. À tout moment, ils peuvent revenir sur leur décision et quitter l'essai.

Tout patient âgé de plus de 75 ans devrait bénéficier d'une évaluation gériatrique avant la présentation de son dossier en RCP, afin de conduire le traitement le plus adapté.

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

La chimiothérapie tient une place importante dans le traitement du lymphome de Hodgkin, quel que soit son stade. Aujourd'hui, la radiothérapie n'est plus le traitement de base de cette maladie, ses indications sont plus limitées et elle intervient en complément de la chimiothérapie.

Le choix du protocole de chimiothérapie relève d'une discussion dans le cadre d'une RCP et avec le patient en tenant compte notamment de l'âge, des comorbidités, du risque de stérilité et de ménopause précoce, de complications pulmonaires et cardiaques et du risque de second cancer.

3.4.2 Stades localisés (I et II) sus-diaphragmatiques

Le traitement de référence associe une phase de chimiothérapie (protocole à base d'ABVD¹²) suivie un mois après la dernière cure de l'irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints.

Le nombre de cures de chimiothérapie, 2 à 4, varie selon les facteurs pronostiques.

¹⁰ Cf. Annexe 6. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers.

¹¹ Article L. 1111-11 du Code de la santé publique. Toute personne majeure peut rédiger des directives anticipées pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées indiquent les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou l'arrêt de traitement. Elles sont révocables à tout moment.

¹² Adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine

3.4.3 Stades localisés (I et II) sous-diaphragmatiques

La prise en charge thérapeutique est adaptée au cas par cas et comprend une phase de chimiothérapie suivie éventuellement d'une radiothérapie.

3.4.4 Stades disséminés (III et IV)

Le traitement de référence est une chimiothérapie exclusive (protocole ABVD ou BEACOPP¹³ renforcé), comprenant 6 à 8 cures.

L'indication d'une irradiation complémentaire, en cas de réponse partielle à la chimiothérapie initiale, est exceptionnelle et fait l'objet d'une discussion en RCP.

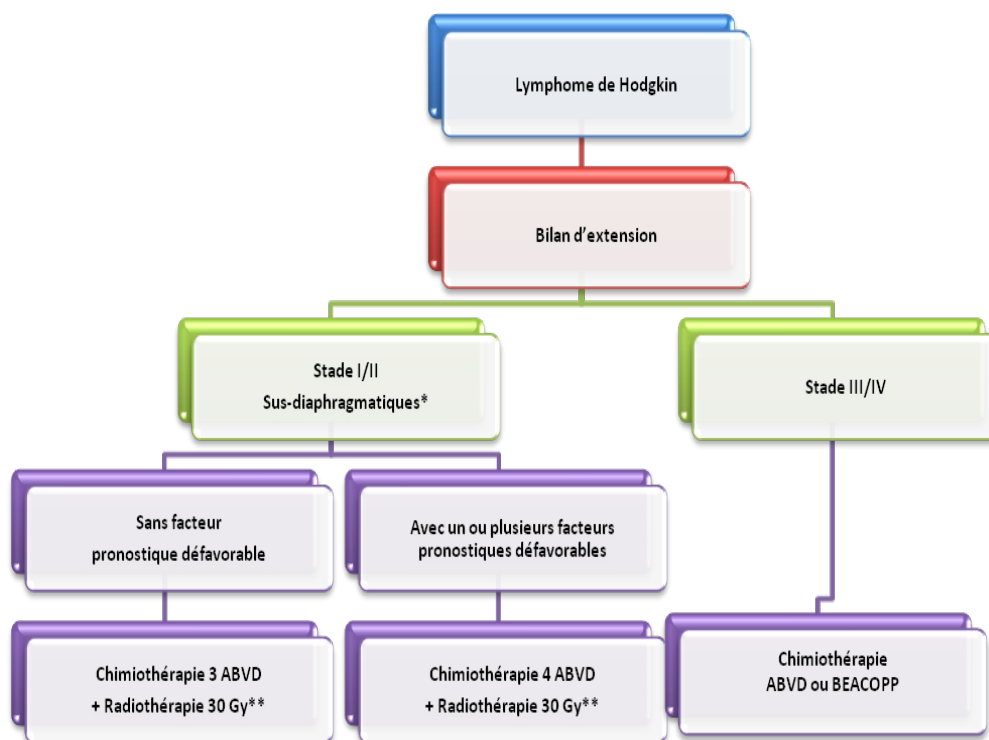
3.4.5 Évaluation de la réponse

Une évaluation à mi-parcours et en fin de traitement est réalisée et permet de distinguer différentes réponses thérapeutiques :

- réponse complète ;
- réponse partielle ;
- maladie stable ;
- maladie progressive.

Les formes dites réfractaires (maladies stable et progressive) vont nécessiter un traitement de deuxième ligne.

¹³ Bléomycine, etoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
HAS / Les parcours des soins / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades –
INCa / Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Juillet 2013

Schéma 1. Stratégies thérapeutiques en fonction du stade du lymphome de Hodgkin selon les critères de l'EORTC¹⁴

* La stratégie pour les stades I/II sous-diaphragmatiques est adaptée au cas par cas.

** Sur les territoires initialement atteints

3.4.6 Description des modalités thérapeutiques

➤ Chimiothérapie

Abord veineux

En raison de la nature des chimiothérapies prescrites pour le lymphome de Hodgkin, une chambre implantable est généralement mise en place, parfois de façon différée en cas de gros médiastin (risque de thrombose).

Elle ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures de chimiothérapie et ne limite pratiquement pas la réalisation des activités quotidiennes.

Modalités

■ Protocole ABVD : cures de 28 jours :

- réalisé habituellement en ambulatoire ;
- chaque cure comporte 2 perfusions identiques à J1 et J15 ;
- 2 à 4 cures pour les stades localisés, 6 à 8 pour les stades disséminés.

¹⁴ En France, les critères de l'EORTC sont le plus souvent retenus mais l'utilisation des critères allemands du GHSG peut amener d'autres variantes de protocoles de traitements.

Pour plus d'informations, voir ©Lymphomes de Hodgkin – Questions d'actualités – Rapport intégral. Collection Avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>

■ **Protocole BEACOPP** (plus rarement utilisé) : cures de 21 jours :

- réalisé en partie en ambulatoire, avec un risque d'hospitalisation entre les cures pour surveillance d'aplasie fébrile.

Rechute

En cas de rechute, les chimiothérapies proposées (plus intenses) nécessitent le plus souvent des hospitalisations répétées et le traitement peut se terminer par une intensification avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il n'y a pas d'indication d'intensification de la chimiothérapie avec autogreffe en première ligne.

Contraception

Compte tenu des risques tératogènes des traitements, une contraception efficace doit être proposée aux patients (hommes et femmes).

➤ *Radiothérapie*

La radiothérapie est mise en œuvre environ un mois après la chimiothérapie et dure en général 3 à 4 semaines, à raison de 5 séances hebdomadaires.

L'irradiation des territoires initialement atteints est préconisée à la dose de 30 Gy.

Le principe actuel est d'irradier uniquement les territoires atteints initialement (technique « *involved field* ») et non plus l'ensemble des aires ganglionnaires. Les techniques actuelles (radiothérapie de conformation et radiothérapie en modulation d'intensité) permettent de diminuer l'irradiation des tissus sains.

Pour les femmes, une contraception est indispensable compte tenu du risque inhérent aux rayonnements utilisés et au rayonnement diffusé.

➤ *Traitement symptomatique*

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques (voir annexe 5), en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation d'algologie, services ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Il peut être fait appel aux prestataires de services pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.).

Points clés

- Le diagnostic de lymphome de Hodgkin repose sur l'analyse histopathologique de la biopsie exérèse d'une adénopathie.
- Le bilan standard d'imagerie comprend une radiographie pulmonaire et une tomodensitométrie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne. Une TEP-FDG permet d'améliorer la stadification de l'atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie.
- Le traitement de référence associe une phase de chimiothérapie suivie de l'irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints pour les stades localisés sus-diaphragmatiques et une chimiothérapie exclusive pour les stades disséminés. La plupart des traitements peuvent être réalisés en ambulatoire. Pour les stades localisés sous-diaphragmatiques, la prise en charge thérapeutique est adaptée au cas par cas et comprend une phase de chimiothérapie suivie éventuellement d'une radiothérapie.
- Il existe un risque d'hypofertilité (chez l'homme et chez la femme) et d'insuffisance ovarienne prématurée pouvant justifier, selon l'âge et les traitements, une prise en charge spécialisée.
- Par mesure de précaution, la procréation est généralement déconseillée dans les 3 années suivant le traitement (période où la probabilité de rechute est maximale, délai de récupération physique et psychologique, etc.).
- Le rôle nocif du tabac dans la survenue de complications à long terme, notamment cardiaques et cancer du poumon, justifie de lutter activement contre le tabagisme.

4. Prise en charge partagée

La prise en charge spécialisée en onco-hématologie et la prise en charge partagée avec le médecin traitant, bien que se déroulant en parallèle et en complémentarité, sont présentées dans ce guide en deux chapitres distincts.

Ce chapitre porte sur les situations pour lesquelles le médecin traitant est particulièrement impliqué.

Effets indésirables et complications précoces des traitements

Le médecin traitant participe au suivi et à la prise en charge des complications, en lien avec l'équipe spécialisée et l'entourage du malade. Pour ce faire, le protocole de traitement mentionnant les complications les plus fréquentes doit lui être transmis rapidement.

4.1 Effets indésirables liés à la chimiothérapie

Les effets indésirables sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit des molécules correspondantes.

L'attention du patient doit être attirée sur le fait qu'il existe des traitements pour atténuer, voire supprimer ces effets indésirables, qu'ils peuvent faire l'objet d'ordonnances établies préventivement mais également sur le fait que l'absence d'effets indésirables en cours de chimiothérapie est possible et ne remet nullement en cause l'efficacité du traitement.

La chimiothérapie par BEACOPP entraîne une toxicité hématologique beaucoup plus sévère que celle par ABVD.

Tableau 1. Effets indésirables aigus les plus fréquents de la chimiothérapie¹⁵

Effets indésirables	Conduite à tenir
Nausées Vomissements, constipation (plus fréquente que les diarrhées)	Prescription systématique d'antiémétiques. Conseils alimentaires, laxatifs
Anémie Neutropénie fébrile (à partir de J9-J10 après BEACOPP) Thrombopénie (surtout après BEACOPP)	<ul style="list-style-type: none"> • Prescription de facteurs de croissance à discuter par l'équipe spécialisée • Si T° > 38,5 °C : recherche d'un foyer infectieux, hémogramme et prescription d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre si PNN < 0,5 G/l. Hospitalisation à discuter au cas par cas avec l'équipe spécialisée
Douleurs osseuses sous G-CSF	Prescription de paracétamol, d'AINS
Alopécie	Prescription d'une prothèse capillaire
Anorexie	Conseils diététiques, compléments nutritifs oraux
Pigmentation cutanée (bléomycine)	Éviter l'exposition solaire (préventif)
Asthénie	Maintien d'une activité physique adaptée ¹⁶
Mucite (sous BEACOPP)	Soins locaux, antalgiques, nutrition

¹⁵ Pour plus d'information sur les toxicités des molécules, se référer aux résumés des caractéristiques des produits correspondants, disponibles sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

¹⁶ Pour plus d'informations voir la fiche repère « Activité physique et cancers » État des connaissances en date du 30 janvier 2012, disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/415-activite-physique-et-cancer>

4.2 Effets indésirables liés à la radiothérapie

Les complications aiguës de la radiothérapie dépendent de la dose délivrée et de la région irradiée.

Les complications les plus fréquentes sont les suivantes :

- mucite ou xérostomie en cas d'irradiation des cavités ORL pouvant entraîner une dysphagie ;
- diarrhée en cas d'irradiation de la cavité abdominale ;
- érythème en fin de traitement ;
- fatigue ;
- nausées ou vomissements en cas de volume d'irradiation important.

5. Implication du patient

5.1 Information du patient

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin peut entraîner des changements de mode de vie, mais la chimiothérapie par ABVD permet fréquemment un maintien des activités physique, sociale, et professionnelle.

Une information sera fournie par l'équipe soignante au patient sur :

- les organismes et associations de patients pouvant apporter un soutien aux personnes malades et à leur entourage, notamment afin de connaître et faire valoir leurs droits ;
- les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec en particulier le concours des assistants sociaux¹⁷.

5.2 Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est une dimension de la stratégie de prise en charge de la personne atteinte d'un cancer et s'inscrit dans le parcours de soins du patient¹⁸. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution.

Elle s'appuie sur :

- une évaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif) ;
- la définition avec la personne d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, voire la définition d'un programme personnalisé si la gestion de la maladie est complexe ;
- la proposition d'un contenu éducatif et la planification de séances dédiées (individuelles ou collectives) ;
- et l'évaluation de ce que la personne a pu mettre en œuvre dans sa vie quotidienne.

Pour la personne atteinte de lymphome de Hodgkin, l'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui lui permettent :

- de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables ;
- d'améliorer l'observance au traitement par voie orale (notamment pour la chimiothérapie BEACOPP) ;
- de participer à la planification du suivi et d'accepter son observance (nécessité de contrôles réguliers, arrêt du tabac) ;
- d'impliquer, selon les cas, son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent ;
- de recourir si besoin à des modalités d'accompagnement psychologique appropriées.

¹⁷ Démarches sociales et cancer (2012) : <http://www.e-cancer.fr/publications/80-la-vie-avec-un-cancer/482-demarches-sociales-et-cancer>

¹⁸ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000020892069&idSectionTA=LEGISCTA000020892071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100804>

6. Suivi partagé des patients en rémission après traitement

Ce chapitre propose les actes et examens nécessaires à un suivi de qualité. Il concerne tous les patients, qu'ils soient pris en charge dans le cadre de l'ALD, dans le dispositif post-ALD¹⁹, ou en dehors de ces dispositifs d'exonération.

6.1 Objectifs

- Confirmer la rémission et sa persistance.
- Veiller à la qualité de vie.
- Déceler et organiser la prise en charge d'une éventuelle rechute.
- Organiser les soins de support nécessaires et permettre un accompagnement psychologique, social et une aide à la réinsertion professionnelle.
- Déceler et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements antérieurs ainsi que les séquelles.
- Suivre les facteurs de risque et le respect des règles d'hygiène de vie en raison des toxicités tardives.

6.2 Organisation

Dans tous les cas, le suivi doit être adapté à la situation individuelle de chaque patient, en tenant compte notamment de son pronostic initial, du traitement reçu, de son âge et de ses comorbidités.

Après une période initiale de suivi rapproché par l'équipe spécialisée (variable selon le patient), ce suivi peut, le plus souvent, être réalisé en ville par le médecin généraliste de façon coordonnée et alternée avec l'équipe référente du traitement (hématologue, radiothérapeute). Un échange d'informations dans les deux sens est indispensable.

Après la prise en charge initiale d'un lymphome de Hodgkin, la surveillance cible :

- dans un premier temps le contrôle de la rémission et la détection d'une éventuelle rechute, notamment dans les formes de pronostic plus défavorable ;
- puis, sur le plus long terme (> 5 ans), la détection précoce des toxicités tardives des traitements. Pour chaque type de complications identifiées, les risques peuvent différer en fonction des traitements reçus.

¹⁹Le dispositif de suivi post-ALD est défini dans les décrets du 19 janvier 2011 :

n° 2011-74 : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456230&dateTexte=&categorieLien=id>

n° 2011-75 : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456236&dateTexte=&categorieLien=id>

n° 2011-77 : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456250&dateTexte=&categorieLien=id>

HAS / Les parcours des soins / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades –

INCa / Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Juillet 2013

6.3 Modalités du suivi du lymphome de Hodgkin

Le suivi est principalement clinique et biologique, complété éventuellement par l'imagerie.

Compte tenu du peu de données de haut niveau de preuve disponibles dans la littérature, les protocoles de surveillance proposés sont fondés sur des avis d'experts.

6.3.1 Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique, comprenant notamment la palpation des aires ganglionnaires, recherchent les signes d'une récurrence (adénopathies, signes généraux) et évaluent l'apparition ou l'évolution d'effets indésirables liés au traitement. Un temps est réservé à un échange sur la réinsertion socioprofessionnelle et la qualité de vie du patient.

Tout élément clinique inhabituel et persistant doit faire évoquer et rechercher une récurrence, notamment dans les formes de pronostic plus défavorable. Le patient doit être informé des signes cliniques faisant suspecter une évolution de la maladie et devant l'amener à consulter. En cas de suspicion de récurrence, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement.

Le rythme de suivi est généralement le suivant :

- tous les 3 mois pendant 2 ans ;
- puis tous les 6 mois les 3 années suivantes ;
- puis annuellement jusqu'à la 10^e année ;
- puis tous les 2 ans.

La prise en charge globale du patient (contrôle de la rémission et surveillance des effets du traitement à long terme) justifie une surveillance clinique prolongée.

La chambre implantable peut être laissée en place longtemps.

6.3.2 Biologie

Sont réalisés à chaque consultation :

- Hémogramme ;
- VS.

6.3.3 Imagerie

Le choix et la fréquence des examens d'imagerie reposent sur la topographie de l'atteinte initiale (thoracique ou disséminée) et l'existence d'une masse résiduelle après traitement.

Le bénéfice d'une imagerie systématique n'est pas démontré. Le risque d'irradiation supplémentaire ne doit pas être méconnu. L'indication d'une imagerie doit tenir compte des bénéfices et risques individuels attendus.

À titre d'exemple, il est proposé de réaliser l'examen (ou les examens) d'imagerie médicale à 6 mois, 12 mois puis une fois par an jusqu'à 5 ans. Cette fréquence est adaptée au patient et à sa maladie.

6.4 Complications et effets indésirables tardifs des traitements

Les complications les plus graves ne sont pas exclusivement liées aux traitements administrés ; elles peuvent être liées aux facteurs de risque présents dans la population générale, pouvant être source de survenue de seconds cancers et de maladies cardiaques.

Les formes de pronostic favorable exposent à des risques plus tardifs, avec une mortalité liée le plus souvent à une autre cause que le lymphome de Hodgkin. Ces causes incluent en premier lieu les toxicités tardives des traitements (seconds cancers, infarctus, autres complications cardiaques et toxicité pulmonaire).

Les principales complications tardives sont :

- thyroïdiennes : hypothyroïdie et cancer ;
- cardiaques : coronaropathies ou insuffisance cardiaque ;
- un cancer du sein ;
- un cancer du poumon.

Les facteurs de risque de chacune de ces principales complications sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Facteurs de risque des principales complications tardives du lymphome de Hodgkin

HYPOTHYROÏDIE	
• Évolution du risque	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution continue : pic à 3-5 ans • Environ 50 % des patients dans les 10-20 premières années, dont la moitié avant la 5^e année
• Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie incluant la loge thyroïdienne ou cervicale
COMPLICATIONS CARDIAQUES (coronaropathies et insuffisance cardiaque)	
• Évolution du risque	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du risque à partir de 5-10 ans
• Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie médiastinale (dose-dépendant) • Anthracycline (dose cumulative – adriamycine : > 200-300 mg/m²) • Exposition aux facteurs de risque cardio-vasculaire habituels
CANCER DU SEIN	
• Évolution du risque	<ul style="list-style-type: none"> • Risque accru à partir de 10 ans
• Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe féminin • Jeune âge au moment du traitement (< 25-30 ans) • Radiothérapie (dose-dépendant, volume-dépendant [EF-RT <i>versus</i> IF-RT]) • Chimiothérapie seule (rôle vraisemblablement variable selon la molécule)
• Facteur protecteur	<ul style="list-style-type: none"> • Ménopause précoce liée au traitement (agent alkylant : cyclophosphamide, procarbazine)
CANCER DU POUMON	
• Évolution du risque	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'autant plus précoce que le patient est âgé au moment du traitement
• Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie thoracique (dose-dépendant) • Agent alkylant (dose-dépendant) • Tabagisme

6.4.1 Complications thyroïdiennes (hypothyroïdie et cancer)

Le dosage de la TSH, a minima annuel, est indiqué en cas d'irradiation sus-diaphragmatique (loge thyroïdienne), à la recherche d'une dysthyroïdie (principalement à type d'hypothyroïdie).

Il existe également un risque beaucoup plus rare de cancer de la thyroïde à partir de 10 ans après le diagnostic.

6.4.2 Complications cardiaques (coronaropathies et insuffisance cardiaque)

Un suivi cardiologique spécialisé est recommandé chez les patients après traitement, et notamment avant la reprise d'une activité sportive et avant ou au cours d'une grossesse. Le rythme de consultation et le choix des examens (par exemple test d'effort, échocardiogramme) sont déterminés par le cardiologue.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire doivent être détectés et pris en compte. Le rôle nocif du tabac dans la survenue de complications cardiaques à long terme justifie de lutter activement contre le tabagisme.

6.4.3 Cancer du sein²⁰

Il est recommandé de débiter une surveillance sénologique 8 ans après la fin du traitement ou dès l'âge de 30 ans.

Le choix de l'examen doit prendre en compte l'âge de la patiente au moment de l'examen et sa densité mammaire. Les examens pouvant être discutés sont l'IRM, la mammographie et l'échographie (en cas de seins denses). Il est rappelé qu'un suivi mammographique expose la patiente aux risques liés à l'irradiation.

6.4.4 Cancer du poumon

Le rôle nocif du tabac dans la survenue d'un cancer du poumon justifie de lutter activement contre le tabagisme.

Il n'y a pas de stratégie spécifique pour la détection d'un cancer bronchique dans cette population.

6.4.5 Principales autres complications

- **Infectieuses** : il est important d'informer les patients du risque infectieux sévère qui justifie une consultation ou un avis médical précoce en cas de syndrome infectieux, en particulier après irradiation splénique. Les vaccinations doivent être conformes aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques préconisées par le Haut Conseil de la santé publique²¹.
- **Fertilité** : il existe un risque d'hypofertilité (chez l'homme et la femme) et d'insuffisance ovarienne prématurée (entraînant une aménorrhée transitoire puis éventuellement une ménopause précoce) dépendant en particulier du traitement reçu et justifiant un suivi spécialisé.
- **Hématologiques** : rares myélodysplasies ou leucémies aiguës secondaires à la chimiothérapie et la radiothérapie.

²⁰ Au moment de la rédaction de ce guide, la Haute Autorité de Santé conduit un travail relatif aux modalités de dépistage chez les femmes à haut risque de cancer du sein, dont les conclusions définitives pourront compléter ce guide. Note de cadrage du projet disponible à l'adresse suivante : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/note_de_cadrage_depistage_du_cancer_du_sein_-_identification_des_femmes_a_haut_risque_et_modalites_de_depistag.pdf

²¹ Disponibles sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=263>

- Pulmonaires : la bléomycine et une irradiation médiastinale peuvent entraîner une toxicité pulmonaire : pneumonie interstitielle pouvant déboucher sur une fibrose pulmonaire.
- Dentaires : suite à la chimiothérapie et la radiothérapie.
- Esthétiques : dues à une mauvaise cicatrisation (au niveau de la biopsie, de la chambre implantable).

6.5 Prise en charge médicale globale

Pour optimiser le suivi, il est important d'impliquer les patients concernant notamment le respect des règles hygiéno-diététiques, la prévention et le dépistage des complications.

Le rôle nocif du tabac dans la survenue de complications à long terme, notamment cardiaques et cancer du poumon, justifie de lutter activement contre le tabagisme.

D'une manière générale, les facteurs de risque cardio-vasculaire doivent être détectés et pris en compte.

La participation au dépistage organisé du cancer colorectal doit être encouragée chez les patients de 50 à 74 ans.

Par mesure de précaution, la procréation est généralement déconseillée dans les 3 années suivant le traitement (période où la probabilité de rechute est maximale, délai de récupération physique et psychologique, etc.).

Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant et au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie.

Le patient en rémission prolongée peut rencontrer des difficultés sociales pour lesquelles l'appui du médecin généraliste pourra être sollicité²².

Points clés

- Les traitements exposent à un risque important de complications sur le long terme, en particulier chez les patients les plus jeunes. D'où l'importance de mettre en œuvre une surveillance clinique prolongée.
- Le suivi repose sur l'examen clinique et la recherche de complications tardives dont les principales sont :
 - thyroïdiennes (hypothyroïdie et cancer) ;
 - cardiaques (coronaropathies ou insuffisance cardiaque) ;
 - un cancer du sein ;
 - un cancer du poumon.
- Ces risques sont accrus en cas d'irradiation sus-diaphragmatique.

²² Démarches sociales et cancer (2009) : <http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-cancer-info-pour-les-patients>

Annexe 1. Liste des participants

➤ **Pour les conseils nationaux professionnels et les sociétés savantes**

- Collège de la médecine générale
- Conseil national de cancérologie
- Société française de pathologie
- Conseil professionnel de la radiologie française
- Société française de médecine nucléaire
- Société nationale française de médecine interne
- Association française des infirmier(e)s de cancérologie
- Société française de biologie clinique
- Société française de psycho-oncologie

➤ **Pour les associations de patients**

- France Lymphome Espoir
- Ligue nationale contre le cancer

➤ **Pour les caisses nationales d'assurance maladie**

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
- Régime social des indépendants

➤ **Membres du groupe de travail**

- Dr Florence BROUSSAIS-GUILLAUMOT, hématologie, Marseille
- Dr Clément CHARRA, médecine générale, Ladoix-Serrigny
- Dr Claire CHARRA-BRUNAUD, radiothérapie, Nancy
- Dr Catherine CHASSAGNE-CLEMENT, anatomopathologie, Lyon
- Dr Pascale CONY-MAKHOUL, hématologie, Pringy
- Dr Claudine COUVREUX, CNAMTS
- Dr Hugo DELUBAC, médecine générale, Arles
- Mme Karine DUQUESNE, France Lymphome Espoir, Coupelle-Vieille
- Dr Michèle KIND, radiologie, Bordeaux
- Dr Pierre-Yves LE ROUX, médecine nucléaire, Brest
- Dr François PAQUET, médecine générale, Saintes
- Dr Marcel RUETSCH, médecine générale, Dessenheim
- Une patiente

➤ **Pour l'Institut National du Cancer**

- Dr Marie de MONTBEL - Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise
- Marianne DUPERRAY - Responsable du département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Direction des recommandations et de la qualité de l'expertise

➤ **Pour la Haute Autorité de Santé :**

- Dr Julien CARRICABURU - Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades
- Dr André MORIN - Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

➤ Relecteurs

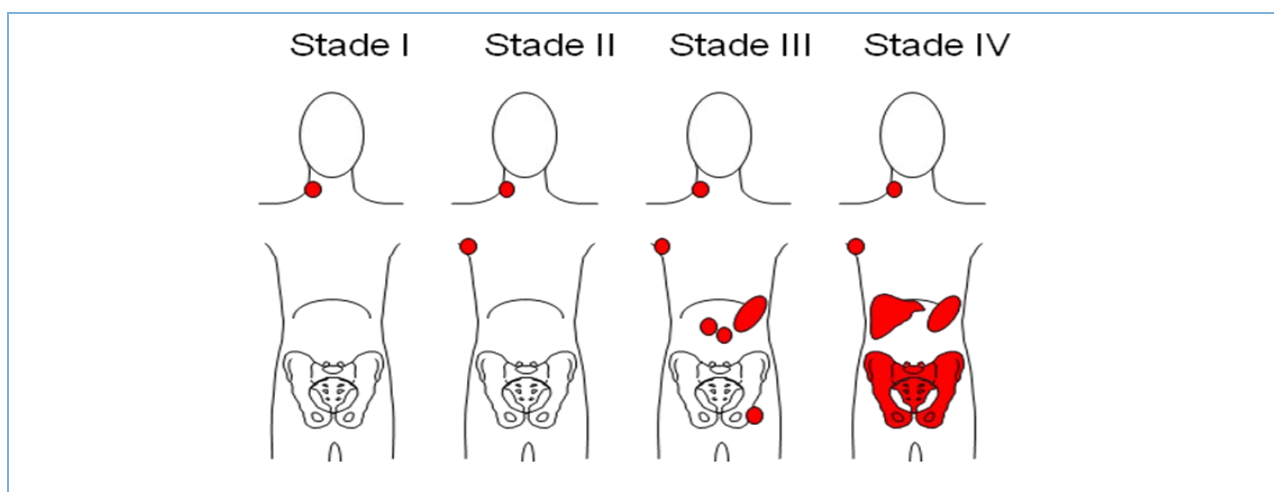
- M. Daniel ANDRE, France Lymphome Espoir
- Pr Michel AROCK, hématologie, Paris
- Dr Frédérique BECK, médecine générale, Thionville
- Mme Marie-Christine BERANGER, France Lymphome Espoir
- Dr Olivier BÉZY, psychiatrie, Clermont-Ferrand
- Dr Philippe BOICHARD, médecine générale, Novillars
- Dr Jean-Michel BLONDEL, médecine générale, Cambrin
- Pr Franck BOUDGHENE, radiologie, Paris
- Mme Nacima BOUDOUDOU, représentante de patients, Paris
- Dr Alain COIFFARD, médecine générale, Aix-en-Provence
- Mme Fabienne COLLEDANI, cadre de santé, Paris
- Dr Franck DARLOY, radiothérapie, Douai
- Mme Monique DEBARD, cadre de santé, Pau
- Pr Alain DELMER, hématologie, Reims
- Pr Gérard DINE, hématologie, Troyes
- Dr Sylvie DOLBEAULT, psychiatrie, psycho-oncologie, Paris
- Dr Thierry FARGE, médecine générale, Châteauneuf-de-Galaure
- Dr Cyril FAURE, médecine générale, Vesoul
- Dr Hervé FAVORITI, médecine générale, Calmire-et-Cuire
- Pr Jean-Gabriel FUZIBET, médecine interne, Nice
- Dr Théodore GIRINSKY, radiothérapie, Villejuif
- Pr Bernard GROUSBOIS, médecine interne, Rennes
- Dr Fabrice GUTMAN, médecine nucléaire, Meaux
- Dr Laurent HENNEQUIN, radiologie, Maxéville
- Pr Elif HINDIE, médecine nucléaire, Bordeaux
- Pr Mathilde HUNAULT-BERGER, hématologie, Angers
- Pr Eric de KERVILER, radiologie, Paris
- Pr Jean-Léon LAGRANGE, radiothérapie, Paris
- Dr Robert LAURENT, médecine générale, Alixan
- Dr Frédéric MALOISEL, hématologie, Strasbourg
- Pr Laurent MAUVIEUX, hématologie, Strasbourg
- Dr Nadine MORINEAU, hématologie, Nantes
- Dr Laurent MOSSER, oncologie médicale, Rodez
- Dr Marie Pierre NOEL-WALTER, hématologie, Lille
- Dr Jean-Marc PAULY, médecine générale, Rodemack
- Dr François-Jean PEDINIELLI, oncologie médicale, Aix-en-Provence
- Dr Thomas POISSON, médecine nucléaire, Melun
- Dr Philippe QUITTET, hématologie, Montpellier
- Dr Pierre RICHARD, médecine générale, Héricourt
- Mme Sandrina RODRIGUES, cadre de soins, Villejuif
- Pr Pierre ROHRLICH, hématologie, Besançon
- Dr Dominique ROSSI, médecine générale, Noidans-le-Ferroux
- Dr Thérèse ROUSSET, anatomopathologie, Montpellier
- Dr Antoinette SALAMA, Régime social des indépendants
- Mme Christine de SEILHAC, France Lymphome Espoir
- Dr Stéphanie SERVAGI-VERNAT, radiothérapie, Besançon
- Mme Frédérique STENGER, accompagnatrice en santé, Espace Rencontres Information, Lyon
- Dr Frank SUZZONI, médecine générale, Porto-Vecchio
- Pr Hervé TILLY, hématologie, Rouen
- Dr Mohamed TOUATI, hématologie, Limoges
- Pr Claude VIGNERON, hématologie, Nancy
- Mme Ioana ZANFIRA, France Lymphome Espoir
- Dr Jean Louis ZITOLI, gériatrie, Verdun

Tableau 3. Répartition des spécialités

Spécialité	Total
Hématologie	13
Médecine générale	12
Représentants de patients	6
Radiothérapie	4
Médecine nucléaire	3
Cadre de santé, IDE	3
Radiologie	3
Oncologie médicale	2
Médecine interne	2
Psychiatrie	2
Anatomopathologie	1
Gériatrie	1
Assurance maladie	1
Total général	53

Annexe 2. Classification d'Ann Arbor - Modifications dites « de Cotswolds »²³

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) • masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum
E	Atteinte d'un seul viscère contiguë ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint



²³ Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630-6.

Annexe 3. Facteurs de risque et groupes pronostiques

Critères de l'EORTC et du GHSG

	Critères de l'EORTC	Critères du GHSG
Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> Masse ganglionnaire volumineuse (≥ 10 cm ou rapport MT $\geq 0,33$) Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1^{re} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 Aires ganglionnaires envahies ≥ 4 Âge ≥ 50 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Masse médiastinale volumineuse (M/T $> 0,33$) Symptômes B et VS ≥ 30 mm 1^{re} heure ou absence de symptômes et VS ≥ 50 Aires ganglionnaires envahies ≥ 3 Atteinte extra-ganglionnaire
FORMES LOCALISÉES		
Groupe favorable	<ul style="list-style-type: none"> Stade I ou II sus-diaphragmatique sans FP 	<ul style="list-style-type: none"> Stade I ou II sans FP
Groupe intermédiaire ou défavorable	<ul style="list-style-type: none"> Stade I ou II sus-diaphragmatique ≥ 1 FP 	<ul style="list-style-type: none"> Stade I ou IIA ≥ 1 FP Stade IIB ≥ 1 FP mais sans masse médiastinale volumineuse, ni atteinte extra-ganglionnaire
FORMES DISSEMINÉES (OU AVANCÉES)		
	<ul style="list-style-type: none"> Stade I ou II sous-diaphragmatique Stade III ou IV 	<ul style="list-style-type: none"> Stade IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extra-ganglionnaire Stades III ou IV

Score pronostique international (IPS)²⁴

Facteurs de risque (FR)	Groupes pronostiques
Albuminémie < 4 g/dL ²⁵ Hémoglobinémie $< 10,5$ g/dL Sexe masculin Âge ≥ 45 ans Stade IV d'Ann Arbor Leucocytose ($\geq 15\ 000/\text{mm}^3$) Lymphocytopénie ($< 8\ %$ et/ou $< 600/\text{mm}^3$)	<ul style="list-style-type: none"> Favorable si ≤ 2 FR Défavorable si ≥ 3 FR

²⁴ Hasenclever (1998 NEJM 339, 1506-1514)²⁵ 40 g/L

Annexe 4. Prescription – encadrement réglementaire

Le protocole de traitement doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend.

Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.

Pour d'autres situations, la prescription peut se référer à une disposition temporaire, que ce soit dans le cadre :

- **d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**²⁶ pour les molécules non commercialisées en France dans l'attente de leur AMM ;
- **d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)**²⁷ ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour les molécules bénéficiant d'une AMM dans une autre indication.

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

²⁶ L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'ANSM <http://ansm.sante.fr>.

²⁷ La loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a introduit dans son article 18 la recommandation temporaire d'utilisation. L'article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique, permet à l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une recommandation temporaire d'utilisation pour une période maximale de 3 ans, autorisant la prescription d'une spécialité dans une indication différente ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée autorisée. Le décret n° 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation précise les conditions d'élaboration de ces recommandations.

Dans l'attente de la mise à jour des textes réglementaires, le dispositif relatif aux référentiels de bon usage coexiste avec celui des RTU. Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et sur celui de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Annexe 5. Prise en charge de la douleur²⁸

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

1. Douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact)

⇒ répondent aux antalgiques

⇒ co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates

Échelle antalgique de l'OMS

Palier 1 : paracétamol, AINS

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (idéalement 48 h)

Palier 2 (opioïdes faibles) :

codéine, dihydrocodéine, tramadol

Palier 3 (opioïdes forts) : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine, chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate d'hydromorphone

Traitement opioïde :

- dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3

- palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage)

- prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)

2. Douleurs neuropathiques (ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlure, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints)

⇒ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptiline, clomipramine)

3. Douleurs mixtes (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention

²⁸ Concerne rarement le lymphome de Hodgkin.

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

Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

- ⇒ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison. La participation aux programmes nationaux de dépistage doit donc être encouragée. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients²⁹.
- ⇒ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers (cf. encadré 1).
- ⇒ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe (cf. encadré 2).
- ⇒ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.
- ⇒ Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en RCP les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.
- ⇒ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur et la prise en charge de l'asthénie.
- ⇒ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des traitements. Elle permet la recherche d'une récurrence, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui est aujourd'hui l'objet d'expérimentations.

²⁹ <http://www.e-cancer.fr/depistage>

Encadré 1. Prise en charge dans des établissements autorisés à traiter les cancers

Pour traiter les malades atteints de cancer, les établissements de santé doivent disposer d'une autorisation délivrée par l'agence régionale de santé (ARS).

L'objectif est de garantir la sécurité et la qualité de la prise en charge des patients.

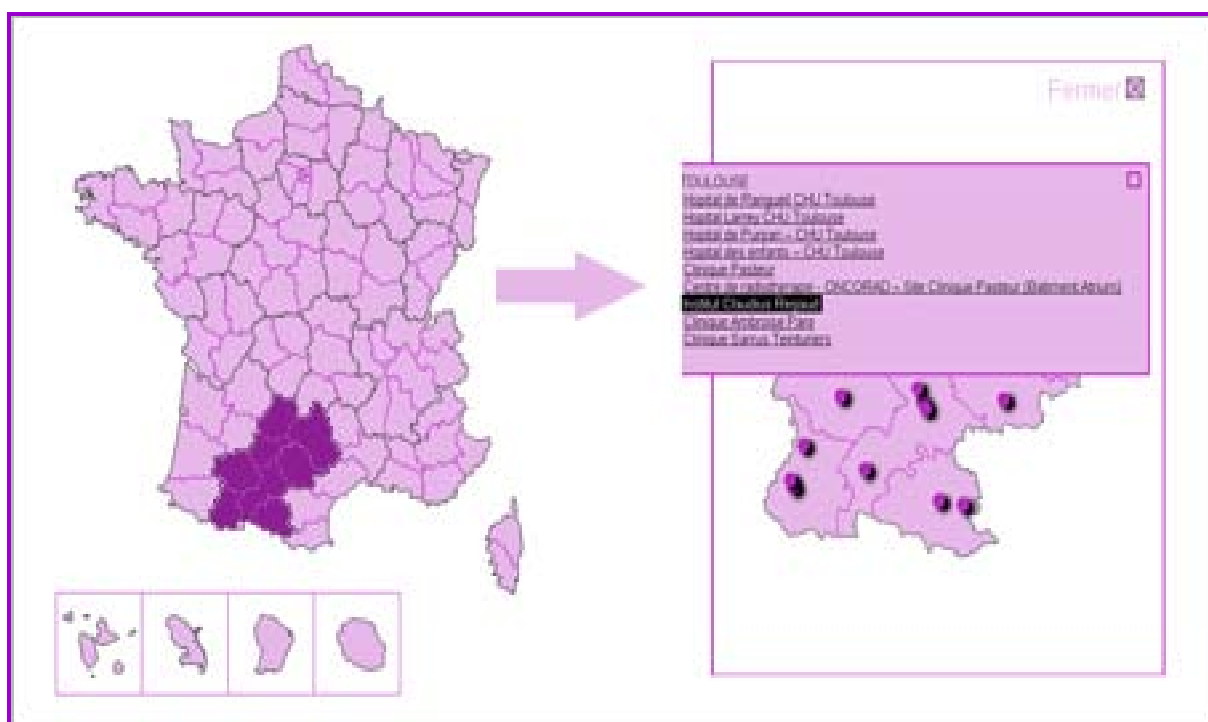
Les traitements concernés par cette autorisation sont :

- la chirurgie des cancers ;
- la radiothérapie externe ;
- la chimiothérapie et les traitements médicaux du cancer.

Les critères d'autorisation reposent sur :

- une activité annuelle minimale (par exemple : au minimum 30 interventions chirurgicales annuelles pour cancer du sein par établissement autorisé à cette activité) ;
- l'accès à des mesures transversales de qualité (cf. encadré 2) ;
- les critères techniques spécifiques pour chacune des modalités de traitement du cancer.

La cartographie des établissements autorisés est disponible en accès libre sur le site Internet de l'Institut national du cancer³⁰.



³⁰ <http://www.e-cancer.fr/soins/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie/carte-interactive-des-etablissements-traitant-le-cancer>
 HAS / Les parcours des soins / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades –
 INCa / Département Diffusion des bonnes pratiques et information des malades – Juillet 2013

Encadré 2. Mesures transversales de qualité en cancérologie

Le dispositif d'annonce

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Il s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement ;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.) ;
- un temps d'articulation avec la médecine de ville pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur.

La concertation pluridisciplinaire et le respect des référentiels de bonne pratique

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonne pratique. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant par le médecin spécialiste présentant le dossier en RCP.**

La remise d'un programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. **Il est transmis au médecin traitant.**

L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement

Les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du suivi.

Ils visent à améliorer la qualité de vie et le confort du patient pendant la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, social, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, prise en charge de la fatigue.

Ces soins sont délivrés en établissement de santé ou en ambulatoire. Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile ou les services de soins infirmiers à domicile.

L'accès aux innovations et à la recherche clinique

Des outils existent pour aider le médecin traitant à guider le patient dans sa réflexion et sa décision de participation à un essai clinique³¹.

³¹ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique>

Annexe 7. Références

BC Cancer Agency. Lymphoma. Vancouver : BCCA; 2011. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/default.htm>

Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009;94(4):550-65.

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. Paris: Ministère des solidarités, de la santé et de la famille;2005. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_101_220205.pdf

European Society for Medical Oncology, Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2011;20 (Suppl 6) : vi55-8. http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi55.full.pdf+html

Institut National du Cancer. Plan Cancer 2009-2013. Boulogne Billancourt : INCa ; 2009. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/3855-brochure-plan-cancer-2009-2013

Institut de veille sanitaire, Institut National du Cancer. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice : InVs ; 2011. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidente-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

Institut National du Cancer, Ligue nationale contre le cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé. Boulogne Billancourt : INCa ; 2005. http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1341-recommandationsnationalesdanov05pdf

Institut National du Cancer, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Cancers hématologiques de l'adulte. Référentiel de bon usage hors GHS. Boulogne Billancourt : INCa. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>

Institut National du Cancer. Lymphomes de l'adulte : indications de la radiothérapie. Boulogne Billancourt : INCa ; 2008. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>

Institut National du Cancer. Lymphomes de Hodgkin. Questions d'actualités. Rapport intégral. Collection avis & recommandations. Boulogne Billancourt : INCa ; 2012. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>

National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma V.1. Washington : NCCN ; 2012 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Quero BC, Garcia AR, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *ClinTransl Oncol* 2010;2(11):753-9.

Société française d'hématologie. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. Paris : SFH ;2009. http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_SFH_2008_2009.pdf

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur

www.has-sante.fr



Toutes les publications de l'INCa sont téléchargeables sur

www.e-cancer.fr