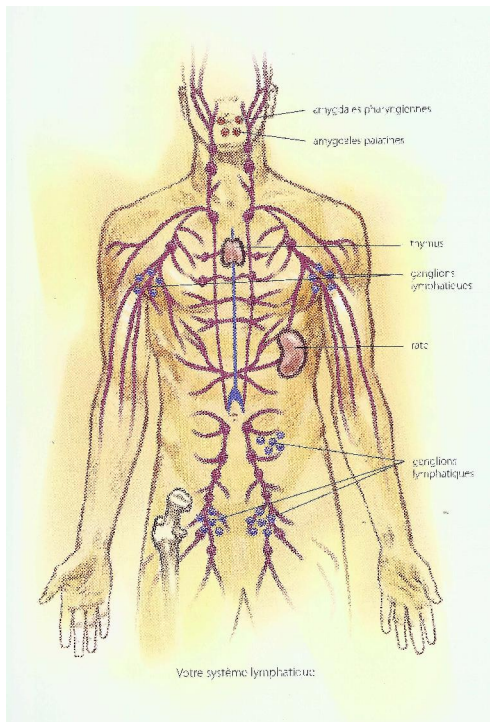


Réseau LOC : un réseau national de prise en charge des lymphomes oculo-cérébraux primitifs de l'immunocompétent

Un des objectifs du Plan Cancer 2009-2013 est de « développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares », notamment en facilitant la création de réseaux nationaux, avec pour objectifs principaux de permettre une prise en charge de qualité pour tous et de développer la recherche. L'Institut National du Cancer (INCa), après plusieurs appels à projet, finance ainsi à ce jour quinze réseaux de prise en charge de tumeurs rares, dont un concernant les lymphomes oculo-cérébraux ou lymphomes primitifs du système nerveux central de l'immunocompétent, créé début 2011.

Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC)



Les lymphomes sont des tumeurs qui se développent à partir des lymphocytes, cellules sanguines qui constituent un sous-groupe de globules blancs. Il existe 2 grands types de lymphomes, les lymphomes de Hodgkin, qui constituent un groupe à part, et les lymphomes non hodgkiniens. Les lymphomes non hodgkiniens sont eux-mêmes divisés en de nombreux sous-types et peuvent se développer dans beaucoup d'organes. On peut, par exemple, les retrouver dans les ganglions lymphatiques, dans la moelle osseuse ou encore, dans le foie ou dans la rate. (Pour plus d'informations sur les lymphomes non hodgkiniens :

www.francelymphomespoir.fr/INFO-

[LYMPHOMES/Nos-documents/Nos-documents](http://www.francelymphomespoir.fr/INFO-LYMPHOMES/Nos-documents/Nos-documents)).

La localisation au niveau du système nerveux central (qui comprend le cerveau, la moelle épinière, les enveloppes méningées et les yeux) est beaucoup plus rare. Quand le bilan ne retrouve aucune localisation en dehors du système nerveux central, on parle de lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC). Cette maladie ne représente que 2% des lymphomes non hodgkiniens et 5% des tumeurs cérébrales primitives, soit environ 300 nouveaux cas par an en France.



On ne connaît pas l'origine des LPSNC. Le seul facteur de risque clairement identifié est l'existence d'une immuno-dépression, le plus souvent induite par une infection par le virus du VIH, par une maladie de l'immunité ou par la prise au long cours d'un traitement immunosuppresseur pour une autre pathologie (ex : médicaments anti-rejet chez les patients porteurs d'une greffe d'organe). Cependant, la plupart des cas surviennent actuellement chez des patients immunocompétents, c'est-à-dire des patients ne présentant pas de déficit immunitaire. La maladie peut survenir à tout âge, le pic de fréquence étant autour de 60 ans. Elle se manifeste par des symptômes divers, notamment des maux de tête avec nausées, des troubles intellectuels ou de la parole, une faiblesse musculaire, des troubles de la marche et de l'équilibre, des crises d'épilepsie ou des troubles visuels.

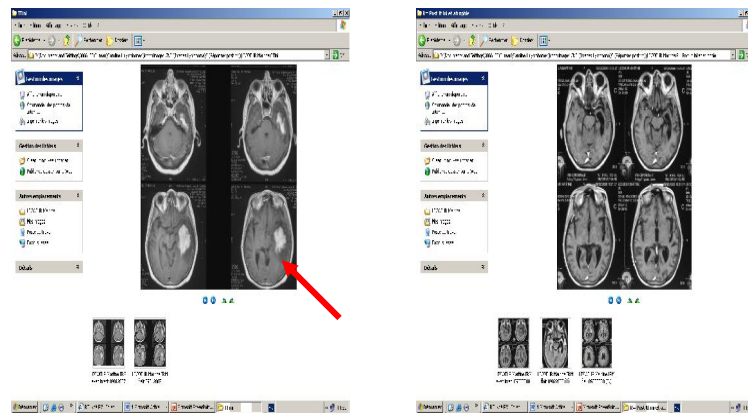
Le bilan diagnostique comprend des examens neurologiques et ophtalmologiques complets, ainsi que des examens complémentaires tels que l'IRM cérébrale (figure 1) ou la ponction lombaire. La confirmation diagnostique est le plus souvent obtenue par une biopsie cérébrale ou par un prélèvement au niveau du corps vitré de l'œil dans les atteintes oculaires isolées ou oculo-cérébrales. La réalisation et l'interprétation de ces examens peuvent être complexes et nécessiter une expertise particulière.

Le traitement repose sur une chimiothérapie à base de méthotrexate à fortes doses, médicament très actif sur les cellules lymphomateuses et pénétrant très bien dans le système nerveux central. Cette chimiothérapie s'administre sous forme de perfusions intraveineuses et nécessite des hospitalisations répétées. Elle est associée à un risque de toxicité rénale et dans une moindre mesure hématologique (risque de diminution des plaquettes et des globules blancs notamment). En revanche, elle n'entraîne en général pas de chute des cheveux et peu ou pas de nausées et de vomissements. Chez les sujets jeunes, elle est susceptible d'être complétée par de la radiothérapie ou par une chimiothérapie intensive. Dans certains cas particuliers, des traitements par injection locale peuvent être proposés (chimiothérapie intra-thécale par ponction lombaire ou par un réservoir intra-ventriculaire ou chimiothérapie intra-oculaire). Les traitements sont contraignants et exposent à un risque non négligeable d'effets secondaires. Ils doivent donc être gérés par des équipes expérimentées. Ils permettent cependant souvent une amélioration importante et assez rapide des symptômes.

Les étapes successives de la prise en charge diagnostique et thérapeutique nécessitent une collaboration particulièrement pluridisciplinaire entre différents experts : le neurologue, l’ophtalmologue, le radiologue, le neurochirurgien, l’anatomo-pathologiste, le biologiste, l’hématologue, le radiothérapeute, et sur le plan paramédical, le kinésithérapeute, l’ergothérapeute, le neuropsychologue, l’orthophoniste, le psychologue et l’assistante sociale.

Le LPSNC est une maladie grave, mais habituellement très sensible aux traitements, et potentiellement curable. L’objectif initial du traitement est la mise en « rémission complète », c'est-à-dire la disparition de tout signe de tumeur active (figure 1). Une fois la rémission complète obtenue, une surveillance est nécessaire pendant plusieurs années, initialement de façon rapprochée, afin de dépister d’éventuelles rechutes, puis progressivement plus espacée au fur et à mesure que les bilans s’avèreront rassurants. Cette surveillance permet également de prendre en charge les symptômes en rapport avec d’éventuelles séquelles liées à la maladie ou au traitement.

Figure 1 : IRM cérébrale : lymphome cérébral primitif



Le réseau LOC

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

Le réseau LOC est un réseau national qui s'articule autour d'un centre expert national bi-site (Hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris et Hôpital René Huguenin-Institut Curie à Saint Cloud) et de 20 centres experts régionaux répartis dans toute la France (figure 2).

Les centres experts régionaux travaillent en lien étroit avec les hôpitaux de leur région prenant en charge les patients souffrant de LPSNC ou assurent directement la prise en charge des patients. Ils proposent une filière de soins, avec des consultations dédiées dans chacune des spécialités impliquées dans la maladie. Chaque centre expert régional assure également la tenue hebdomadaire d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) spécialisée, au cours de laquelle sont discutés de façon collégiale par les médecins experts les dossiers de tous les patients pour lesquels ils ont été sollicités, afin de proposer la meilleure stratégie diagnostique ou thérapeutique, à la phase initiale de la maladie, mais également en cours de traitement ou en cas de rechute. Lorsque les patients désirent être pris en charge dans leur hôpital de proximité, leurs médecins peuvent s'adresser au centre expert régional pour des avis ou des consultations ponctuels, de même que pour la participation à la RCP régionale spécialisée.

Une RCP est également organisée au niveau national deux fois par mois. Il s'agit d'une RCP de recours, ouverte à tous les médecins français, durant laquelle sont discutés les dossiers posant des problèmes diagnostiques ou thérapeutiques particulièrement délicats. Y participent des médecins experts représentant chacune des spécialités impliquées dans les LPSNC.

Par ailleurs, afin d'homogénéiser la prise en charge de la maladie, les RCP s'appuient sur des référentiels, recommandations rédigées et validées de façon consensuelle par les spécialistes de la maladie. Ces référentiels se basent sur toutes les données scientifiques existantes sur les LPSNC. Ils proposent des attitudes diagnostiques et thérapeutiques standardisées, adaptées à la plupart des grands cas de figure rencontrés : par exemple : «Quels examens doit comporter le bilan diagnostique initial ? » ou « Quel traitement proposer en cas de lymphome intraoculaire isolé chez un patient jeune ? » ou encore « Quel traitement proposer à un sujet âgé en cas de rechute précoce d'un lymphome cérébral primitif ? » Ces référentiels seront largement diffusés à la communauté médicale. Ils ne constituent absolument pas une obligation mais une base pour une prise en charge de qualité.

2/ Le deuxième grand objectif du réseau LOC est de développer la recherche sur les LPSNC afin de mieux comprendre la maladie et d'en améliorer le diagnostic et le traitement.

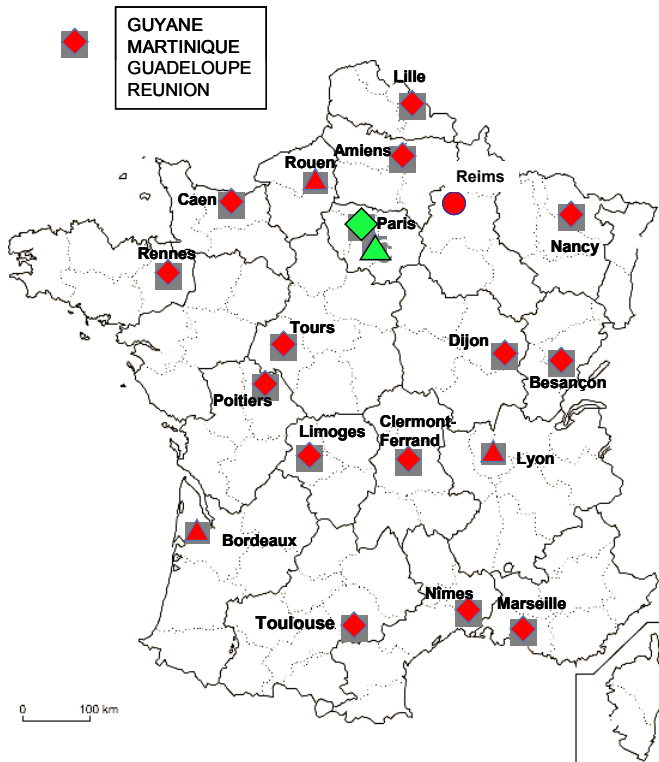
Dans cette optique, une des étapes-clé est la création d'une base de données nationale informatisée. Les items à renseigner dans cette base correspondent à toutes les informations importantes pour la maladie : informations générales sur le patient (âge, sexe...), antécédents personnels et familiaux, symptômes initiaux de la maladie, résultats du bilan diagnostique (IRM cérébrale, ponction lombaire, bilan ophtalmologique...), traitement avec résultats et effets secondaires, suivi clinique et radiologique après traitement, éventuelles rechutes. Cette base de données sera remplie pour chaque patient de façon prospective, c'est-à-dire au fur et à mesure de la survenue d'évènements. Elle est sécurisée, anonymisée et en cours d'approbation par la CNIL et par un comité d'éthique hospitalier. Les patients doivent donner leur consentement écrit pour que les informations les concernant soient collectées. La création d'une telle base de données représente un énorme travail mais constituera un fantastique outil, qui pourra dans un 1^{er} temps permettre d'obtenir des données épidémiologiques, et notamment d'avoir une idée plus précise du nombre de cas de LPSNC par an en France.

La base de données constituera également le point de départ de tous les projets de recherche translationnelle. La recherche translationnelle vise à établir des corrélations entre des paramètres cliniques et paracliniques, afin de mieux comprendre les mécanismes de la maladie ou d'essayer de déterminer des facteurs pronostiques ou de réponse au traitement. Dans le cadre des LPSNC, elle peut concerner les domaines de la radiologie, de l'histologie, de la biologie et de la génétique ou encore de la neuropsychologie. Dans le domaine radiologique, un exemple pourrait être d'essayer de trouver à l'IRM cérébrale des caractéristiques permettant de prédire la réponse au traitement. Du point de vue biologique, il est prévu de conserver de façon systématique, après accord des patients, des échantillons sanguins et tumoraux pour de telles analyses.

Un autre volet important de la recherche est la participation à des essais thérapeutiques. Ces essais ont pour objectif d'améliorer les traitements en évaluant de nouveaux médicaments ou de nouvelles combinaisons utilisant d'anciens médicaments, ou encore en comparant plusieurs modalités thérapeutiques pour savoir laquelle est la plus efficace et la moins nocive. La très grande majorité des centres experts régionaux a participé à des essais thérapeutiques, français ou internationaux, dans les années précédentes. Le réseau LOC contribuera à faciliter la possibilité offerte aux patients de participer aux essais cliniques et de bénéficier de traitements innovants.

Figure 2: Réseau LOC : 20 centres reconnus par l'INCa comme centres experts régionaux pour le traitement des Lymphomes Oculo-Cérébraux primitifs

- Clinique
- ▲ Centre anti-cancéreux
- ◆ CHU



Interrégion	Coordinateurs
Alsace-Lorraine	L. Taillandier
Aquitaine	P. Soubeyran
Auvergne	J.O. Bay
Bourgogne	O. Casasnovas
Bretagne-Pays Loire	T. Lamy
Centre	P. Colombat
Champagne-Ardennes	P. Colin
Franche-Comté	E. Deconinck
Ile de France & DOM	C. Soussain & K. Hoang-Xuan
Languedoc-Roussillon	C. Campello
Limousin	A. Jaccard
Midi-Pyrénées	A. Benouaich-Amiel
Nord-Pas de Calais	F. Morschauser
Basse Normandie	O. Reman
Haute Normandie	F. Jardin
Picardie	G. Damaj
Poitou-Charentes	V. Delwail
PACA-Corse	O. Chinot
Rhône-Alpes	H. Ghesquières & R. Gressin