

Thèse d'exercice

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2016

par

Olivier ROUSSELLET

né(e) le 24 avril 1988, à Guéret

Intérêt de la recherche de clonalité par PCR sur biopsie de nerf dans le diagnostic de neurolymphomatose

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Vallat

M. le Professeur Magy

M. le Professeur Couratier

M^{me}. le Professeur Bordessoule

M. Le Docteur Rizzo

Président

Directeur de thèse/ Juge

Juge

Juge

Membre invité



Thèse d'exercice

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2016

par

Olivier ROUSSELLET

né le 24 avril 1988, à Guéret

Intérêt de la recherche de clonalité par PCR sur biopsie de nerf dans le diagnostic de neurolymphomatose

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Vallat

M. le Professeur Magy

M. le Professeur Couratier

M^{me} le Professeur Bordessoule

M. le Docteur Rizzo

Président

Directeur de thèse/ Juge

Juge

Juge

Membre invité



Tableau de Faculté

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis **VALLEIX**

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques **MOREAU**
Monsieur le Professeur Pierre-Marie **PREUX**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE

CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE



MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE



WEINBRECK Pierre

MALADIES INFECTIEUSES

YARDIN Catherine

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARIN Benoît

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et
PREVENTION

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE



P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

P.R.A.G.
ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique MEDECINE GENERALE

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

MERLE Louis

MOULIES Dominique

VALLAT Jean-Michel



ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT



PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION



Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Michel Vallat

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

J'ai pu profiter tout au long de mon internat de vos enseignements au lit du malade. Parmi tous, je retiendrai particulièrement la valeur centrale de la clinique et d'un travail rigoureux. J'ai eu la chance de pouvoir apprendre de vos avis experts en neuropathologie, vous avez éveillé mon intérêt pour les pathologies neurologiques périphériques et je vous en remercie. Merci pour votre disponibilité et votre confiance durant ces années d'internat.

A Monsieur le Professeur Laurent Magy

Merci de m'avoir confié ce travail et d'avoir accepté de le diriger, merci pour vos encouragements et votre disponibilité durant ce travail de thèse.

J'ai pu admirer comme beaucoup la richesse de vos connaissances et de vos qualités humaines, que les patients savent apprécier aussi, votre coup d'œil clinique force le respect. Chaque visite est pleine d'enseignements, dans tous domaines, et même parfois avec humour. Merci pour la sagesse des proverbes chinois en garde, votre disponibilité et votre savoir-faire clinique.

A Monsieur le Professeur Philippe Couratier

Merci d'accepter de juger ce travail

Vous m'avez accueilli dans le monde de la neurologie, et vous m'avez permis d'appréhender la rigueur du raisonnement neurologique. Vos enseignements ainsi que l'humanité, l'empathie dont vous faites preuve resteront des exemples pour la suite. Vous m'accueillez à nouveau pour les deux années à venir et je vous remercie de votre confiance.

A Madame le Professeur Dominique Bordessoule

Merci d'accepter de juger ce travail

Malgré mes faiblesses théoriques en hématologie, j'ai pu découvrir une partie de votre passionnante spécialité à travers ce travail. Merci pour vos enseignements, votre engagement pédagogique pendant l'externat qui transparait à travers vos cours. Ces derniers restent une référence dans ma pratique quotidienne.

A Monsieur le Docteur David Rizzo

Merci d'accepter de juger ce travail

Vous m'avez accompagné dans la compréhension des techniques utilisées au cœur de ce travail. La rigueur technique dans la préparation, la difficulté de l'analyse et la finesse nécessaire à l'interprétation de chaque résultat, l'importance de rester en lien avec la clinique et les autres examens complémentaires ; j'ai pu me rendre compte de tout ce qui était caché derrière la conclusion finale rendue au clinicien grâce à vous. Vous m'avez ouvert les portes du laboratoire de biologie moléculaire et initié à une partie de votre belle spécialité, trop méconnue pour moi jusqu'alors. Merci beaucoup pour votre disponibilité.



Merci à Mélanie pour m'avoir initié à la préparation et aux rouages techniques de la PCR au laboratoire de biologie moléculaire à Limoges. Merci au Docteur Marine Armand pour m'avoir permis d'accéder aux résultats des patients parisiens.

Au service de neurologie du CHU de Limoges :

Avant tout, à toutes celles et ceux qu'on côtoie tous les jours, qui m'ont accueilli dans le service et m'ont aussi appris la pratique auprès des patients, l'humanité, toujours dans la bonne humeur, mais qui m'ont aussi supporté dans les moments de travail difficile. Un grand merci à tout le personnel du service, c'est toujours une chance et un bonheur de travailler avec vous.

Au docteur Laetitia Gimenez, tu as été ma chef de clinique pendant un an et quelques mois, puis le Dr Gimenez. J'admire ton travail, plein de rigueur et de franchise, tes nombreuses connaissances toujours au service des patients. Tes grandes qualités humaines associées font de toi un modèle pour ma pratique de médecin et de neurologue. J'apprécie la chance d'avoir pu travailler avec toi et de te connaître, merci pour ta présence, ton soutien, ton enseignement de tous les jours, et merci pour ma première thrombolyse.

Aux autres chefs de clinique qui m'ont encadré, merci au Docteur Catherine Labach pour ta patience lors de mes premiers pas, ta gentillesse. Merci au Docteur Magali Rabin pour ces quelques semaines de travail ensemble où tu trouvais toujours le temps de me former, merci pour ton aide et ton dynamisme. Merci au Docteur Frédéric Faugeras pour ta rigueur. Merci au Docteur Alexis Montcuquet, tu es aussi un modèle d'humilité, de travail, de soutien, c'est une chance de travailler avec toi. Merci au Docteur Pauline Chatainier pour ton soutien, ta gentillesse, de l'internat au clinicat, c'est aussi un plaisir de pouvoir continuer à travailler avec toi.

A tous les médecins du service qui ont participé à ma formation :

Au Docteur Frédéric Torny, merci pour ton enseignement, ton partage des connaissances. Au Docteur Géraldine Lautrette, merci pour ta gentillesse, ton empathie. Au Docteur Francisco Macian, merci pour votre bonne humeur, votre enseignement pratique. Au Docteur Karima Ghorab, merci pour ton enthousiasme, tes connaissances. Au Docteur Bertrand Godet, merci pour ton partage des connaissances, ta rigueur clinique. Au Docteur Claire Marcon, merci pour ta sympathie et ton aide durant l'internat, et à présent pour tes avis éclairés. Aux Docteurs Gaël Gallouedec, Mohamed Khalil, je n'ai malheureusement pas eu la chance de me former à vos côtés à l'électrophysiologie mais je vous remercie pour vos avis et votre disponibilité.

Au service de Médecine Physique et Réadaptation, merci au Docteur Romain Joste, travailler sous ton encadrement a été un plaisir, ta disponibilité, ta rigueur, ta gentillesse, ton soutien ainsi que ta patience font de toi un exemple. Merci au Professeur Jean-Christophe Daviet pour votre accueil dans le service, votre enseignement, je garde un grand intérêt pour votre belle spécialité auquel vous avez contribué, mais je suis resté à la neurologie. Merci au Professeur Jean-Yves Salle, au Docteur Charlotte Verdié-Kessler, au Docteur Marguerite Munoz, au Docteur David Bernikier pour vos enseignements. Merci à tout le personnel soignant et de rééducation pour votre accueil chaleureux.

Au service de neurologie de l'hôpital de Brive-la-Gaillarde. Merci au Docteur Michel Lubeau pour votre confiance, vos encouragements, la neurologie reconnaissante. Merci au Docteur Frédéric Chazot pour votre bonne humeur, vos enseignements, votre accueil dans



votre cabinet, les premiers pas en électromyographie. Merci au Docteur Sami Boukhris pour votre disponibilité, votre encadrement. Merci à tout le service de neurologie, ce fût un semestre avec beaucoup de travail mais dans la bonne humeur avec votre aide, un très bon souvenir, j'ai toujours mon chapeau et mon trident. Merci à Dominique, tu fais beaucoup plus que du secrétariat dans le service, merci pour ton soutien, ta présence, ton humanité.

Au service d'explorations neurophysiologiques cliniques de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière, je considère ces 6 mois parisiens comme une grande chance dans ma formation, ils auront été très riches en enseignements. Un grand merci au Professeur Lionel Naccache pour m'avoir accepté en stage inter-CHU. Merci au Professeur Emmanuel Fournier pour votre formation rigoureuse et votre patience. Merci au Docteur Thierry Maisonobe pour m'avoir permis l'accès aux dossiers des patients parisiens de ce travail, merci pour ton accueil et ta gentillesse, ton souci pédagogique, ton humanité, la richesse de tes connaissances en électromyographie, dans les pathologies neuromusculaires, ce fut un plaisir de travailler avec toi. Merci au Docteur Karine Viala, au Docteur Timothée Lenglet et au Docteur Tanya Stojkovic pour vos connaissances, votre pédagogie, votre disponibilité, votre gentillesse. Merci à tous les autres médecins ayant participé à ma formation, toujours prêts à transmettre leur savoir : aux docteurs Pierre Bouche, Nicolas Danziger, Marie-Annick Toulouse, Jacques d'Anglejan (et merci pour le marteau), Iuliana Iliescu, Arièle Azoulay, Rabab Debs, Jean-Paul Piade, Nadine Le Forestier, Corinne Dupel-Pottier, Bénédicte Chassande, Marianne Hezode, Sarah Louis. Merci à toutes les techniciennes et tous les techniciens et autres membres du personnel du service pour votre accueil chaleureux.

A mes co-internes. Merci à Fanny Joslin, docteur à présent, j'ai eu la chance de travailler avec toi pour mon premier semestre, merci pour ton aide précieuse et ta patience. Merci aux futurs neurologues pour votre amitié, votre soutien à Limoges : Claire, Sanae, Hélène, Anna, Solène mais aussi à Paris : Cécile, Karen, Stephen. Merci aux autres : Sébastien, Julie, Maxime, Kathy, Marine, et à tous les Brivistes.

A mes parents, ma sœur, merci pour votre affection et votre soutien. Merci de m'avoir poussé jusque-là et d'avoir toujours été là pour me permettre d'y arriver. Vous me rappelez toute l'humanité et l'humilité nécessaires au travers des moments simples et vrais que nous vivons. A travers vous, je remercie toute ma famille, les racines, la Creuse.

A Fanny, tu as supporté l'externat, l'internat, la thèse, les stages à Brive et à Paris, et tu supporteras le clinicat et tout ce qui viendra après. Ton soutien, ton affection et ton sourire sont sans failles, tu es présente quand je travaille trop, quand je ne travaille pas assez mais surtout quand il ne faut plus travailler qu'à construire la suite ensemble. Merci d'avoir toujours été là et de vouloir continuer. A mon tour d'être docteur !



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION	20
I.1. Lymphomes : généralités	20
I.1.1. Définition	20
I.1.2. Rappels sur la lymphopoïèse	20
I.1.3. Mécanismes de réarrangements des gènes des Ig et du TCR	21
I.1.4. Maladie de Hodgkin	23
I.1.5. Lymphomes Non Hodgkiniens	24
I.2. Atteintes neurologiques associées aux lymphomes	26
I.2.1. Lymphomes du système nerveux central	26
I.2.1.1 Lymphome Primitif du Système Nerveux Central de l'immunocompétent	26
I.2.1.2 Lymphome Primitif du système nerveux central de l'immunodéprimé	28
I.2.1.3 Autres lymphomes primitifs du SNC	29
I.2.1.4 Maladie de Hodgkin	29
I.2.1.5 Lymphomes secondaires du SNC	30
I.2.1.6 Envahissement leptoméningé	30
I.2.2. Atteintes indirectes du système nerveux	32
I.2.2.1 Atteintes indirectes du système nerveux central	32
I.2.2.1.1. Compression par un lymphome épidural	32
I.2.2.1.2. Syndromes paranéoplasiques	32
I.2.2.1.3. Complications des traitements	33
I.2.2.1.3.1. Radiothérapie	33
I.2.2.1.3.2. Chimiothérapie	34
I.2.2.2 Atteintes indirectes du système nerveux périphérique	35
I.2.2.2.1. Compressions plexiques ou tronculaires	35
I.2.2.2.2. Neuropathies dysimmunitaires et syndromes paranéoplasiques	35
I.2.2.2.3. Complications des traitements	37
I.2.2.2.3.1. Radiothérapie	37
I.2.2.2.3.2. Chimiothérapie	37
I.3. Neurolymphomatose	38
I.3.1. Histoire de la neurolymphomatose à travers les principales séries rétrospectives	38
I.3.2. Epidémiologie et clinique des neurolymphomatoses	39
I.3.3. Moyens diagnostiques	40
I.3.3.1 Arguments cliniques	40
I.3.3.2 Analyse du LCR	40
I.3.3.3 Imagerie	41
I.3.3.4 Biopsie nerveuse	42
I.3.3.5 Recherche de clonalité par PCR	42
I.4. Objectif de l'étude	44
II. MATERIELS ET METHODES	45
II.1. Sélection des patients et recueil des données	45
II.2. Biopsies nerveuses	45
II.3. Recherche de clonalité	46
II.4. Analyse statistique	46
III. RESULTATS	47



III.1. Description de la population	47
III.2. Caractéristiques neuropathologiques	49
III.3. Résultats de clonalité	49
III.4. Autres examens	54
III.5. Traitement et Pronostic	56
III.6. Recherche de clonalité sur population sans neurolymphomatose	58
IV. DISCUSSION.....	60
V. CONCLUSION	65
Références bibliographiques	66
Serment d’Hippocrate.....	81



Table des illustrations

Figure 1 : Schéma représentant un exemple de recombinaison VDJ.....	22
Figure 2 : Analyse des hétéroduplex (en haut) et en <i>Genescanning</i> (en bas).....	44
Figure 3 : Répartition des résultats de clonalité des patients NL.....	49
Figure 4 : Illustrations des résultats neuropathologiques	50
Figure 5 : Exemples de résultats monoclonaux chez le patient n°1.	53
Figure 6 : Courbe de survie de la population NL.....	56
Figure 7 : Répartition des résultats de clonalité chez les patients sans Neurolymphomatose	58
Figure 8 : Effectifs par diagnostic en fonction des résultats de clonalité	58



Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus	48
Tableau 2 : Profils Histologiques	51
Tableau 3 : Profils de clonalité.....	52
Tableau 4 : Examens complémentaires.....	55
Tableau 5 : Moyens diagnostiques déterminants pour le diagnostic et la caractérisation du lymphome chez les patients sans antécédents lymphomateux.....	55
Tableau 6 : Traitement avant et après diagnostic de neurolymphomatose et évolution	57



I. INTRODUCTION

I.1. Lymphomes : généralités

I.1.1. Définition

Les lymphomes sont des tumeurs solides du système immunitaire. Ils correspondent à des proliférations malignes issues de cellules lymphoïdes pouvant dériver de toutes les lignées : B, T, NK (*Natural Killer*). Des dérégulations de la différenciation normale des cellules de la lignée lymphoïde pouvant survenir à divers stades du processus de maturation sont impliquées dans la pathogénèse de ces lymphoproliférations. Les descriptions histologiques initiales de ces cellules ont été complétées par l'évolution des techniques d'immunohistochimie, de cytogénétique, de biologie moléculaire, permettant une distinction de plus en plus fine entre ces tumeurs. La classification des néoplasies lymphoïdes de l'Organisation Mondiale de la Santé est le système nosologique actuellement reconnu dont la dernière révision date de 2016 (1). La principale distinction est faite entre les lymphomes dits Hodgkiniens ou maladie de Hodgkin (MH) et les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) que nous allons détailler.

I.1.2. Rappels sur la lymphopoïèse

L'hématopoïèse est le processus permettant l'obtention de toutes les cellules des différentes lignées sanguines à partir de cellules souches hématopoïétiques. Elle se déroule principalement dans la moelle osseuse, puis le thymus pour la lignée lymphoïde T, et ensuite dans les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses).

A partir des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, dans la moelle osseuse, une différenciation par étape va mener à la perte progressive de ce caractère pour s'orienter vers chaque lignée. En ce qui concerne la lymphopoïèse, elle passe par des progéniteurs multipotents communs avec la lignée myéloïde puis un progéniteur restreint à la lignée lymphoïde CLP (*Common Lymphoid Progenitor*) et enfin un progéniteur engagé dans chacune des lignées lymphoïdes (pro-B, pro-T, pro-NK).

La maturation T se déroule dans le thymus et va amener à la production de lymphocytes T (LT) matures (CD3+) exprimant le TCR (*T-Cell Receptor*) associé au CD4 (LT auxiliaires) ou le CD8 (LT cytotoxiques). Le TCR est une protéine de surface capable de se lier à des antigènes divers associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui interagit aussi avec les co-récepteurs du TCR, le CD4 ou le CD8. Le CMH de classe I, porté sur la membrane de toutes les cellules nucléées de l'organisme, interagit spécifiquement avec le CD8, alors que le CMH de classe II exprimé par les cellules présentatrices de l'antigène se lie au CD4. C'est cette co-liaison qui induit par transduction du signal l'activation lymphocytaire. Cette maturation se déroule de la corticale vers la



médullaire, à partir de progéniteurs multipotents qui vont se différencier en cellules pro-T engagées vers la lignée T puis pré-T. Elles vont alors commencer à exprimer un pré-TCR puis un TCR complet associé à l'expression du CD3, et l'expression des marqueurs CD4 et CD8 qui définit le stade double positif. A ce stade va se produire le phénomène de sélection positive : les cellules T vont se lier aux cellules présentatrices de l'antigène du thymus, les cellules présentant un TCR non fonctionnels seront menées vers l'apoptose. De plus, ces cellules vont se différencier en LT CD4+ ou CD8+ selon qu'elles auront reconnu respectivement le CMH de classe II ou de classe I. Vient ensuite la sélection négative où les cellules exprimant un TCR réagissant avec des antigènes du soi sont éliminées. Les lymphocytes T naïfs vont alors coloniser les organes lymphoïdes secondaires.

La maturation B quant à elle se déroule dans la moelle osseuse puis les organes lymphoïdes secondaires. Les CLP vont se différencier vers des cellules pro-B exprimant le CD19 puis pré-B exprimant le CD20, marqueur des populations B. A ce stade, les cellules expriment un pré-BCR (*B-Cell Receptor*) composé de la chaîne lourde réarrangée d'immunoglobuline (Ig) membranaire. Comme pour les LT, une sélection positive permet la survie des pré-B exprimant un pré-BCR fonctionnel. Puis l'expression de la chaîne légère réarrangée associée permet la formation d'une IgM membranaire caractérisant les lymphocytes B (LB) immatures. Une sélection négative éliminera les LB auto-réactifs. Les LB matures naïfs vont alors exprimer conjointement une IgM et une IgD membranaire et coloniser les organes lymphoïdes. Lors d'un contact avec un antigène reconnu par le BCR, les LB vont s'organiser en follicules lymphoïdes où les LB activés seront en situation centrale (centre germinatif) et où ils vont se différencier en plasmocytes sécrétant divers types d'Ig par phénomènes de commutation de classe (IgM, IgG, IgE, IgA, IgD), ou en cellules B mémoires.

I.1.3. Mécanismes de réarrangements des gènes des Ig et du TCR

Les maturations B et T passent par l'étape de formation d'un récepteur spécifique à un antigène utilisant des mécanismes de réarrangements des gènes codants pour les différentes parties du TCR ou du BCR, appelés recombinaison V(D)J (2) (3).

Le BCR est un hétéro-tétramère constitué de deux chaînes lourdes (H pour *Heavy*) liées à deux chaînes légères (L pour *Light*) Kappa κ ou Lambda λ . Chaque chaîne est composée d'une région constante C, respectivement CH qui a une partie transmembranaire et CL, et d'une région variable V respectivement VH et VL. Ces régions variables sont le site de liaison à l'antigène. Le TCR est un hétéro-dimère comportant l'association d'une chaîne α à une chaîne β , ou γ à δ . De la même façon chaque chaîne est composée d'une région Constante comprenant une région transmembranaire, et d'une région Variable liant l'antigène.

Les gènes codants pour ces protéines contiennent différents segments codants pour la région variable qui vont être sujets à des réarrangements au stade de cellules progénitrices : V pour Variable, D pour Diversité, J pour Jonction. Deux acteurs sont importants dans cette recombinaison : les Séquences Signal de Recombinaison (SSR) et les protéines RAG1 et RAG2. Les premières sont placées en aval de chaque segment V, en amont et aval de chaque segment D et en amont des divers segments J. Les enzymes RAG1 et 2



(*Recombination activating Genes*) vont avoir une fonction de liaison aux séquences RSS pour former un complexe recombinase qui va cliver l'ADN entre la séquence RSS et le segment codant en aval d'un segment codant et en amont d'un autre. L'ADN compris entre les deux va être exclu et les deux gènes cibles vont fusionner. Diverses protéines interviennent dans la fusion de l'ADN en modifiant les extrémités des gènes cibles par des phénomènes de délétions ou d'insertion de nucléotides, participant ainsi à l'importante diversité des récepteurs.

Seuls l'IgH, et les TCR β et δ contiennent des segments D. Dans ce cas la recombinaison commence par l'association d'un gène D à un gène J, suivie d'un réarrangement V à D-J (Figure 1). Dans les autres cas, il n'y a qu'un seul réarrangement V à J. Les fragments d'ADN supprimés le sont sous la forme d'un produit circulaire d'excision.

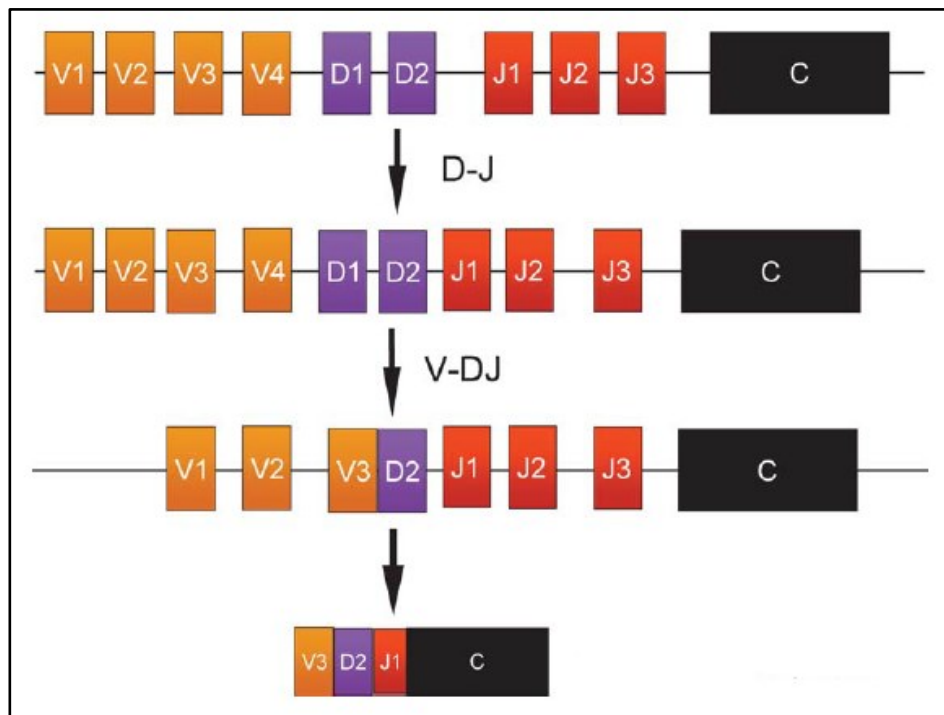


Figure 1 : Schéma représentant un exemple de recombinaison VDJ.

La recombinaison D-J associe ici le gène D2 au gène J1, puis la recombinaison V-DJ associe le gène V3 à D2-J1 parmi toutes les possibilités. Ce réarrangement va être transcrit en ARN, l'épissage alors subi permettra la conservation des introns V3-D2-J1 dans cet exemple associé à l'intron C qui représente la région constante.

D'après (Roth 2014)

Il existe un ordre précis pour cette recombinaison entre les différentes chaînes protéiques. Pour la lignée B, c'est d'abord un réarrangement des chaînes lourdes qui survient à l'origine du pré-BCR, puis un réarrangement κ pouvant amener à l'expression membranaire d'un BCR κ ou à la délétion des gènes codant pour cette chaîne. Dans ce cas se produit un réarrangement λ amenant à l'expression d'un BCR λ . Pour la lignée T, les exons V et J de la chaîne δ sont situés entre ceux de la chaîne α . La recombinaison commence ici et si elle mène à une chaîne δ , le processus se poursuit avec la chaîne γ aboutissant à un TCR $\gamma\delta$. Si la recombinaison δ n'est pas fonctionnelle, alors elle concerne la chaîne α suivie de la chaîne β menant au TCR $\alpha\beta$.



Ce mécanisme offre une formidable diversité de récepteurs B et T, avec un répertoire estimé à 2.10^6 pour les molécules d'Ig, 3.10^6 pour le TCR $\alpha\beta$ et 5.10^3 pour le TCR $\gamma\delta$ (2). A cela s'ajoutent les phénomènes de délétions/insertions de bases lors des réarrangements et pour les LB, le phénomène d'hypermutation somatique. Il s'agit de mutations ponctuelles des régions V(D)J des chaînes H et L sous l'effet de l'activation des LB jusqu'alors naïfs lors de la liaison avec un antigène, dont le but est de sélectionner les cellules ayant un BCR présentant le plus d'affinité avec l'antigène. Toutes ces modifications vont mener à la production d'un récepteur spécifique de clonalité des cellules lymphoïdes.

Ce système de recombinaison peut cependant être aussi impliqué dans la lymphomagénèse. Le système de transposition médié par les protéines RAG semble pouvoir entraîner des recombinaisons aberrantes à l'origine de translocations chromosomiques (comme la translocation t(11,14) dans les lymphomes du manteau) (4) ou délétions/inversions de gènes, ces phénomènes étant connus pour être impliqués dans la genèse tumorale (3).

1.1.4. Maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin représente 10% des lymphomes, elle porte le nom de Thomas Hodgkin qui a décrit en 1932 plusieurs autopsies de patients présentant des adénomégalies diffuses et une splénomégalie (5). La forme classique est définie histologiquement par la destruction de l'architecture normale du ganglion lymphatique par une population réactionnelle polymorphe majoritairement lymphocytaire T au sein de laquelle se trouvent les cellules caractéristiques de Reed-Sternberg (seulement 0,1 à 2% de l'infiltrat) : il s'agit de grandes cellules à cytoplasme abondant, mononucléées (cellules de Hodgkin) ou multinucléées. L'immunophénotypage de ces cellules est très variable, le CD30, un marqueur d'activation lymphocytaire, est un élément constant (6). Ces cellules dérivent de cellules B, beaucoup plus rarement T, ce qui a été prouvé par la mise en évidence de réarrangements clonaux de gènes des chaînes d'immunoglobuline (Ig) ou du récepteur T (TCR), qui ne sont cependant pas exprimés. On décrit quatre sous-types histologiques : scléronodulaire (70% des cas), à cellularité mixte (25%), riche en lymphocytes, à déplétion lymphoïde. A cette forme classique s'oppose la forme nodulaire à prédominance lymphocytaire (5% des MH) où les cellules majoritaires sont des cellules lymphoïdes de grande taille avec un noyau polylobé exprimant des marqueurs B tel le CD20 et sont en général négatives pour le CD30.

L'incidence de la MH est estimée dans les pays anglo-saxons entre 2,6 (7) et 2,8 (8) pour 100 000 habitants/an. En France les données des registres des cancers du réseau FRANCIM établissent une incidence entre 2,7 et 3 pour 100 000 habitants/an avec 1880 nouveaux cas estimés en 2012 (9). Aux Etats-Unis, on note une diminution du taux d'incidence d'en moyenne 1,2% par an sur les 10 dernières années. Il existe une légère prépondérance masculine avec un sexe ratio entre 1,1 et 1,3 et deux pics d'incidence en fonction de l'âge : chez l'adulte jeune et après 60 ans (10). L'EBV (Epstein-Barr Virus) est associé dans 40% des MH classiques avec une expression du génome viral dans les cellules tumorales suggérant un lien dans la pathogenèse de la MH (6).



La présentation clinique est en général la découverte d'adénopathies superficielles fermes, indolores, mobiles, le plus fréquemment cervicales et sus-claviculaires puis médiastinales(11)(Townsend et Linch 2012). L'évolution se fait majoritairement par contiguïté lymphatique à partir d'une adénopathie tumorale initiale, mais aussi par voie hématogène vers la rate, les poumons, le foie ou la moelle osseuse. Des symptômes B peuvent être associés, de mauvais pronostic : fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids inexpliquée > 10% (12).

L'extension de la maladie est évaluée par la clinique, l'imagerie par Tomodensitométrie (TDM) cervico-thoraco-abdomino-pelvienne pouvant être couplée à la Tomographie par Emission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG PET) (13). La classification d'Ann-Arbor évoluant avec 4 stades selon le nombre et la localisation de groupes ganglionnaires ou structures lymphoïdes atteints est la base du système pronostic et thérapeutique. Les modifications de Cotswold apportent des éléments sur la présence de signes généraux, d'une masse tumorale volumineuse ou d'une atteinte viscérale. Le traitement est basé sur une chimiothérapie associant Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine (protocole ABVD) en général associée à une radiothérapie pour les formes localisées (14). D'autres protocoles de chimiothérapie seule existent pour les formes plus diffuses.

La survie est excellente et en constante amélioration, en moyenne de 86,2% à 5 ans, atteignant plus de 90% dans les stades localisés et chez les patients jeunes (7), (15).

I.1.5. Lymphomes Non Hodgkiniens

Les Lymphomes Non Hodgkiniens forment un groupe hétérogène de néoplasies dérivant majoritairement de cellules B (85-90%) mais aussi de cellules T ou NK, à différents stades de maturations (16). Chaque étape de la maturation normale des lymphocytes peut être la source d'une transformation lymphomateuse, et l'immunophénotype associé à un lymphome permet de distinguer le niveau de maturation. On décrit ainsi par exemple les lymphomes lymphoblastiques B ou T comme dérivant de précurseurs dans la moelle, les lymphomes folliculaires ou diffus à grandes cellules dérivant des cellules des LB activés dans les centres germinatifs. Les lymphomes du manteau ou de la zone marginale dérivent de LB ayant des caractéristiques de ces zones de l'architecture ganglionnaire. Des phénotypes spécifiques à un tissu lymphoïde associé aux muqueuses sont décrits comme le lymphome du MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) gastrique.

L'incidence des LNH est estimée à 14 pour 100 000 habitants/an au Royaume-Uni (8), 19,5 aux Etats-Unis ce qui en fait la septième cause de cancer dans ce pays (7). Le lymphome B diffus à grandes cellules est le plus fréquent des LNH. L'évolution de ce taux d'incidence était croissante jusqu'au milieu des années 1990, mais semble rester stable depuis (10). On note globalement une prépondérance masculine avec un sexe ratio à 1,2 en moyenne mais pouvant varier selon le type de LNH. L'âge médian est entre 66 et 69 ans au diagnostic mais contrairement à la maladie de Hodgkin, l'incidence est croissante avec l'âge avec deux tiers des patients ayant plus de 60 ans.

Certains facteurs de risques sont identifiés (17), en particulier l'association à l'immunodépression notamment chez les transplantés, ou dans le cadre de déficits



immunitaires héréditaires. L'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) est un important facteur de risque par l'immunodépression induite mais aussi par l'association à certains facteurs infectieux viraux comme l'EBV ou HHV8 (*Human Herpes Virus 8*). *Helicobacter pylori* est associé au lymphome de la zone marginale du MALT gastrique et HTLV-1 (*Human T-cell Lymphotropic Virus - 1*) aux lymphomes T de l'adulte. Les maladies auto-immunes sont un facteur de risque reconnu de LNH surtout B, en particulier le syndrome de Gougerot-Sjögren qui est associé au lymphome B diffus à grandes cellules et au lymphome de la zone marginale (18).

Le tableau clinique est majoritairement celui d'adénomégalies indolores souvent plus diffuses que dans la maladie de Hodgkin, mais du fait de la grande variété de LNH il existe de nombreuses atteintes extra-nodales associées par diffusion secondaire mais pouvant être initiales dans un tiers des cas (19). Les atteintes digestives en particulier gastriques sont les plus fréquentes suivies des atteintes cutanées et de la sphère orale. Les lymphomes de la zone marginale extra-nodaux du MALT, touchant principalement l'estomac, représentent 7 à 8% des lymphomes et sont souvent associés à des phénomènes infectieux ou inflammatoires locaux. On décrit aussi par exemple la polypose lymphomateuse (lymphome du manteau intestinal), plusieurs types de lymphomes T cutanés (principalement mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), les lymphomes NK/T de type nasal. Chez l'homme de plus de 60 ans, le lymphome est la principale cause de tumeur testiculaire, en général de forme agressive.

L'évaluation initiale est basée sur la clinique, les données de la biopsie d'une adénopathie ou d'un tissu atteint, l'extension par TDM associée au ¹⁸F-FDG PET et la classification d'Ann Arbor de façon modifiée (20). L'IPI (*International Prognostic Factor*) est un score pronostic général basé sur l'âge > 60ans, le Performans Status ≥ 2 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS), le stade ≥ III selon Ann-Arbor, le taux anormal de Lactates Déshydrogénases (LDH), la présence de plus d'une atteinte extra-nodale. Ce score permet de classer les patients en quatre niveaux de risques, le niveau IV représentant les LNH les plus agressifs avec la survie la plus faible (21).

Les thérapeutiques sont là-aussi variables selon l'extension de la maladie mais aussi selon le type de LNH. Certains lymphomes du MALT associés à des facteurs infectieux bénéficient du traitement antibiotique spécifique. Le traitement de la majorité des LNH est une chimiothérapie associant à la Cyclophosphamide, la Doxorubicine (Adriamycin), la Vincristine (Oncovin) et la Prednisone (CHOP), la Cytarabine est un agent aussi fréquemment utilisé. Le Rituximab, anticorps monoclonal ciblant le CD20 est un élément essentiel du traitement des LNH B associé à d'autres chimiothérapies (22) (23). La réponse au traitement est basée sur le ¹⁸F-FDG PET associé à la TDM pour les tumeurs connues pour être avides en ¹⁸F-FDG (24).

La survie nette moyenne des LNH standardisée sur l'âge est autour de 60% à 5 ans, mais varie selon le type : autour de 70% pour les lymphomes folliculaires et lymphoplasmocytaires, mais diminuant à 45-50% pour les lymphomes B diffus à grandes cellules, fréquemment agressifs, autour de 30% pour les lymphomes lymphoblastiques B et T issus des progéniteurs (25).



I.2. Atteintes neurologiques associées aux lymphomes

Aussi bien les lymphomes hodgkiniens (26) que non hodgkiniens (27) peuvent être associés à une atteinte du système nerveux central (SNC) ou périphérique (SNP). Dans chaque cas, cela peut être lié à un envahissement tumoral direct du système nerveux ou à des complications indirectes compressives, inflammatoires, infectieuses, paranéoplasiques, et enfin des complications des traitements.

I.2.1. Lymphomes du système nerveux central

On distingue les infiltrations primitives où il n'est pas mis en évidence de localisations autres que neurologiques centrales, avec en premier lieu une entité bien définie qu'est le Lymphome primitif du SNC (LPSNC), des envahissements secondaires où soit le lymphome est connu, soit le bilan systématique met en évidence d'autres localisations.

I.2.1.1 Lymphome Primitif du Système Nerveux Central de l'immunocompétent

Le LPSNC est défini spécifiquement dans la classification internationale de l'OMS, il s'agit d'un lymphome B diffus à grandes cellules. Il présente une incidence de 0,47 / 100 000 habitants/an, représentant environ 1% des LNH et 4% des tumeurs cérébrales (28). Son incidence a suivi celle des LNH avec une augmentation importante jusque dans les années 1990 puis une diminution, cependant, elle reste plus importante chez l'homme et continue à augmenter avec l'âge (29). Histologiquement, il s'agit de proliférations de cellules de grandes tailles, à noyaux fortement nucléolés. Ces cellules expriment des marqueurs B (CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, IRF4) et sont CD10-, présentent des réarrangements des chaînes d'immunoglobuline avec l'évidence d'hypermutations somatiques et correspondent donc à un phénotype de cellules B en fin de maturation, issues du centre germinale ou post-germinales. Bien que ne soit pas encore élucidée la question de l'origine anatomique des cellules tumorales, le microenvironnement périvasculaire cérébral et en particulier l'expression de protéines impliquées dans l'adhérence cellulaire semblent jouer un rôle important dans la lymphomagenèse (30).

La symptomatologie clinique est en rapport avec la localisation tumorale, avec majoritairement un déficit neurologique focal pouvant être associé à des céphalées (31). On note cependant plus souvent une atteinte cognitive touchant majoritairement la fluence verbale et les fonctions exécutives (32) et rarement une présentation comitiale du fait de la localisation en général profonde (33). L'atteinte oculaire associée est fréquente, elle peut aussi être primitive mais diffuse au reste du SNC dans 40 à 92% des cas (34). L'atteinte de la moelle est extrêmement rare (35)

L'imagerie est caractérisée par un polymorphisme important. La lésion est souvent unique siégeant de façon privilégiée en sus-tentorial dans les régions profondes péri-ventriculaires ou au contraire superficielles (36). Elle apparaît spontanément hyperdense en TDM cérébrale non injectée, alors qu'en IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) elle se



présente classiquement en iso- ou hyposignal T1, iso- ou hypersignal T2 (néanmoins souvent moins intense que la substance grise). Ces anomalies sont en rapport avec l'hypercellularité de la tumeur. Un œdème péri-lésionnel modéré accompagne souvent les lésions, traduit par une hypodensité en TDM et un hypersignal T2 en IRM. La rupture de la barrière hémato-encéphalique se traduit par un rehaussement de la lésion après l'injection de produit de contraste et souvent un rehaussement linéaire le long des espaces périvasculaires. Ces anomalies ne sont cependant pas complètement spécifiques et d'autres séquences IRM peuvent apporter une aide diagnostique :

- les séquences de diffusion retrouvent avec un aspect hyperintense associé à une diminution de l'ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*).
- la spectroscopie, qui permet la mesure non invasive de paramètres biochimiques, montre un pic de lipides associé à une augmentation du pic de Choline au niveau de la tumeur.
- l'IRM de perfusion démontre une baisse du CBV (*Cerebral Blood Volume*) au niveau de la lésion d'importance dans le diagnostic différentiel des lésions tumorales et un aspect caractéristique de la courbe intensité temps (37).
- enfin le ^{18}F -FDG PET est de plus en plus utilisé montrant un important hypermétabolisme lésionnel, plus prononcé que les métastases ou les gliomes de haut grade.

On décrit une forme rare de LPSNC d'évolution rapidement diffuse nommée « Lymphomatosis cerebri » (Izquierdo et al. 2016). Le tableau clinique est celui de troubles cognitifs et du comportement associés à des troubles de la marche rapidement progressifs avec sur l'imagerie un aspect d'hypersignal T2 diffus de la substance blanche sans effet de masse ni prise de contraste (Raz et al. 2011). Le pronostic est catastrophique avec près de la moitié des patients décédés à 3 mois du début des symptômes.

Des recommandations pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique du LPSNC ont été édictées en 2005 (38) et 2015 (28). La preuve diagnostique doit être apportée par la biopsie stéréotaxique chez un patient n'ayant pas reçu de corticoïdes qui peuvent gêner le diagnostic (39). Seule l'identification de cellules lymphomateuses dans le liquide cérébro-spinal ou vitréen associée à une forte suspicion clinique ou radiologique de LPSNC peut permettre de surseoir à la biopsie. Dans ce cas l'analyse par Cytométrie de Flux est une aide importante au diagnostic (40). Un bilan systémique doit permettre d'éliminer une atteinte secondaire du SNC. Les principaux facteurs pronostics sont l'âge et le Performans Status. L'élévation du taux de LDH, de la protéinorachie, et l'envahissement des structures cérébrales profondes font aussi partis du score pronostic déterminant 3 groupes de risque croissant (41). Le pronostic est sombre mais est en amélioration constante, la survie moyenne était estimée à 14 mois pour les patients diagnostiqués au début des années 2000, elle était de 7 à 8 mois dans les années 1970 (42).

La prise en charge thérapeutique est basée sur l'excellente radio- et chimio-sensibilité du LPSNC, la chirurgie n'étant réservée qu'aux rares cas d'engagements sur lésions larges.



Il n'y a que peu d'études prospectives de phase II ou III apportant des données solides dans la prise en charge de ces patients. Les recommandations de l'association européenne de neuro-oncologie (28) placent le méthotrexate (MTX) à hautes doses par voie intraveineuse (IV) comme traitement principal du fait de sa bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique. Il doit être associé dans le cadre d'une polychimiothérapie, où doivent être privilégiés les traitements présentant une bonne diffusion de la barrière hémato-encéphalique. La Cytarabine a montré un intérêt dans une étude phase II associée au MTX mais était associée à une plus importante toxicité (43). C'était la seule étude contrôlée randomisée retenue dans une revue Cochrane de 2012 sur le rôle des chimiothérapies associées au MTX (44). D'autres molécules ont été proposées : des associations au Procarbazine et à la Vincristine ou au Temozolomide (45). Récemment le Rituximab associé au Thiotepa, au MTX et à la Cytarabine, a démontré son intérêt chez les patients jeunes (46). La place de la radiothérapie encéphalique est débattue de même que les doses à utiliser (en général 40-45 Gy), du fait des fréquentes complications notamment cognitives à long terme. Elle est communément utilisée en consolidation pour obtenir la réponse complète après la première ligne de chimiothérapie (47). La seule étude de phase III menée dans le LPSNC comparait le MTX seul au MTX associé à une radiothérapie d'une dose totale de 45 Gy (48) et n'a pas pu démontrer le bénéfice de la radiothérapie, qui était associée à une plus grande toxicité neurologique. L'intensification thérapeutique suivie d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques est uniquement validée en cas de rechute ou d'échec de la première ligne de traitement chez des patients jeunes (49) (50).

1.2.1.2 Lymphome Primitif du système nerveux central de l'immunodéprimé

L'immunodéficiences est l'un des facteurs de risque majeur de développer un LPSNC. L'augmentation d'incidence de ces tumeurs jusque dans les années 1990 est en partie liée à l'incidence croissante de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficiences Humaine) (51), avec un risque de développer cette tumeur 3600 fois plus important que la population générale (52). L'arrivée des traitements antirétroviraux a permis de faire diminuer l'incidence du LPSNC de 8,6 / 1000 patients infectés au début des années 1990 à 1,1 au début des années 2000. Il s'agit dans la grande majorité des cas de lymphomes B diffus à grandes cellules qui sont presque toujours associés à la présence de l'EBV dans les biopsies. On décrit aussi des lymphomes de Burkitt étant souvent non restreints au SNC. Le même type de lymphome a été décrit chez les personnes transplantées (53) les patients sous immunosuppresseurs (54), et se rapproche des lymphomes B à grandes cellules associés à l'EBV de la personne âgée (55).

La présentation en imagerie est volontiers plus multifocale surtout en cocarde avec un centre nécrotique et des hémorragies associées, très inhabituelles dans la forme de l'immunocompétent, pouvant rendre le diagnostic difficile entre lymphome, toxoplasmose et autres tumeurs cérébrales. C'est la spectroscopie qui aide le plus au diagnostic avec une diminution du N-Acetylaspartate et de la Créatinine associée à un pic de Choline et un pic de lipides et lactates.

Le pronostic de ces lymphomes chez les patients VIH et transplantés est plutôt moins bon, le bon état général établi par le PS et l'amélioration de l'immunité sont des facteurs de



bon pronostic (56). Les traitements antirétroviraux ont donc permis une amélioration du pronostic et la possibilité d'utiliser des traitements similaires au LPSNC.

1.2.1.3 Autres lymphomes primitifs du SNC

De façon plus rare, il existe d'autres LNH se développant primitivement dans le SNC qui contrairement au LPSNC ne sont pas définis spécifiquement par leur développement dans le SNC(57). Ont été décrits principalement des lymphomes B de bas grade de la zone marginale ou du MALT. Ils se présentent souvent en imagerie comme une masse extra-axiale mimant un méningiome (58) mais peuvent aussi se présenter comme une masse intra-parenchymateuse qui semble plus souvent hyper-intense en T2 avec une prise de contraste inhomogène plus modérée par rapport aux LPSNC (59). Bien que rarement décrits, leur pronostic semble bien meilleur sous traitement principalement local par radiothérapie. Des formes tumorales focales de lymphomes lymphoplasmocytaires ont aussi été rapportées.

Les lymphomes T représentent 2 à 9% des lymphomes primitifs du SNC, semblant davantage représentés dans les pays asiatiques (60). Ils se présentent surtout dans les structures cérébrales profondes et sont volontiers de sièges multiples (61). La forme pathologique la plus fréquente semble être le lymphome T périphérique de pronostic variable selon les quelques séries rapportées (62).

De façon ponctuelle, des lymphomes de Burkitt chez l'immunocompétent (de très mauvais pronostic), des lymphomes lymphoblastiques et des lymphomes folliculaires ont été décrits, les derniers se présentant comme les autres lymphomes B de bas grade (57).

1.2.1.4 Maladie de Hodgkin

L'atteinte du SNC dans la maladie de Hodgkin est particulièrement rare, estimée entre 0,02% (63) et 0,07% (64) des MH. L'atteinte primaire isolée est encore plus rare : sur une série de 16 patients ayant une MH avec atteinte du SNC, revus rétrospectivement dans une étude internationale multicentrique, seuls 2 patients ne montraient pas d'autres localisations (65). Une revue de la littérature en 2013 décrivait seulement 16 cas (66). Qu'elle soit primaire ou secondaire, l'atteinte centrale peut être parenchymateuse sus ou sous tentorielle, durale, rarement médullaire associée dans près de la moitié des cas à un envahissement leptoméningé. Les thérapeutiques proposées dans les quelques séries rétrospectives rapportées consistent en la chirurgie de lésions focales, la radiothérapie, ou divers régimes de chimiothérapies. Le pronostic, par rapport aux formes plus communes de MH, serait plus favorable (64), (66).



1.2.1.5 Lymphomes secondaires du SNC

L'envahissement du SNC dans les LNH est une complication peu fréquente mais grave (67). Il peut survenir virtuellement dans tous types de lymphomes mais le risque augmente avec le grade du lymphome, passant de moins de 3% dans les LNH de bas grade à près de 25% à 5 ans dans les LNH très agressifs comme le lymphome de Burkitt ou le lymphome lymphoblastique (68). La présentation commune en imagerie ressemble à celle des LPSNC, si ce n'est une fréquence plus importante des lésions multiples (36). Le diagnostic dans ce cas passe par la biopsie stéréotaxique. L'envahissement leptoméningé est bien plus fréquent, nous le détaillerons dans le paragraphe suivant. L'extension du LNH au SNC est un facteur de mauvais pronostic et un certain nombre de facteurs prédictifs ont été recherchés. Un score pronostic IPI élevé et en particulier l'augmentation des LDH et l'envahissement extra-nodal sont les facteurs les plus fréquemment retrouvés mais manquent de sensibilité(67)(A. J. M. Ferreri et al. 2009). Le site d'infiltration extra-nodale semble aussi intervenir : les lymphomes touchant l'orbite, les voies nasales, les sinus ou l'espace épidural semblent présenter un sur-risque de dissémination dans le SNC par infiltration directe par proximité. D'autres sites, comme le testicule, le sein, le rein semblent particulièrement à risque sans explication nette pour cette affinité (69). Ces risques identifiés ont permis de proposer une recherche systématique d'atteinte du SNC dans les sous-types histologiques les plus à risques et des thérapeutiques préventives (70). Les études les plus récentes portent essentiellement sur les lymphomes B diffus à grandes cellules, du fait de sa fréquence plus importante, dont le risque de dissémination au SNC est d'environ 5%. L'utilisation de MTX IV à hautes doses semble permettre de diminuer l'extension au SNC dans les groupes à risques dans des études rétrospectives (71) (72). Son intérêt en administration intrathécale (IT) pose question du fait de sa bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique. La Cytarabine liposomale en administration IT est aussi utilisable (73).

Les lymphomes B à grandes cellules intravasculaires forment une entité particulière de lymphomes restreints à la lumière des vaisseaux surtout des capillaires, l'envahissement est quasi exclusivement extra-nodal (74). Le tableau clinique semble variable selon l'origine géographique avec davantage d'atteintes multiples d'organes en Asie et des tableaux plutôt restreints à la peau et au système nerveux en Occident (57). L'atteinte du SNC est marquée par un tableau d'infarctus multiples du SNC comparables à une vascularite, pouvant être associé à une atteinte périphérique souvent de type mononeuropathie multiple. Le pronostic est sombre malgré l'amélioration de la survie apportée par le Rituximab.

1.2.1.6 Envahissement leptoméningé

Tous les lymphomes sus décrits peuvent se présenter avec un envahissement leptoméningé. L'impact de cet envahissement est très différent selon que l'atteinte du SNC par le lymphome est primitive ou secondaire. Dans le premier cas, il peut représenter une aide au diagnostic. Dans le second, l'accent est mis sur la prévention du fait de l'impact pronostique de sa mise en évidence. Cette atteinte neuro-méningée est à la limite entre atteinte centrale et périphérique. En effet les atteintes des nerfs crâniens et pluriradiculaires



de la queue de cheval sont fréquemment rapportées réalisant des tableaux de méningo-radculites.

On décrit ce type d'envahissement dans les LPSNC dans 15-17% des cas dans les séries actuelles selon les techniques utilisées sans impact pronostic particulier (75) (76). La mise en évidence de cellules lymphomateuses dans le LCR est précieuse et l'utilisation de techniques multiples est recommandée car cela accroît la sensibilité de la Ponction Lombar (PL) (28).

De rares cas de lymphomes restreints aux leptoméninges ont été décrits, la plus grande série rapportée comprenait 48 patients (77), diagnostiqués par analyse du LCR ou biopsie méningée, sans atteinte parenchymateuse ou systémique à l'imagerie. La présentation clinique consistait majoritairement en l'atteinte de nerfs crâniens ou signes de radiculopathies principalement du plexus lombo-sacré, pouvant réaliser un syndrome de la queue de cheval. Des céphalées étaient notées dans 44% des cas. Le type histologique était majoritairement le lymphome B diffus à grandes cellules, les lymphomes T représentant 19% des cas. Les traitements proposés étaient très variables, consistant principalement en une polychimiothérapie à base de MTX associée à un traitement IT, permettant une médiane de survie de 24 mois.

L'envahissement méningé est le tableau le plus fréquent d'atteinte neurologique secondaire des LNH (deux tiers des cas) (67). La clinique est similaire aux lymphomes restreints aux méninges. Il est suspecté par l'imagerie avec un rehaussement leptoméningé mais aussi sous-épendymaire, dural, des nerfs crâniens ou des racines souvent lombo-sacrées. L'analyse du LCR confirme la présence de cellules lymphomateuses. Il s'agit de la présentation neurologique centrale la plus fréquente du lymphome lymphoplasmocytaire, appelée syndrome de Bing-Neel (78).



1.2.2. Atteintes indirectes du système nerveux

1.2.2.1 Atteintes indirectes du système nerveux central

1.2.2.1.1. Compression par un lymphome épidural

Ces lymphomes extra-axiaux sont responsables d'atteintes neurologiques à type de compressions médullaires ou de la queue de cheval ainsi que de radiculalgies pouvant être isolées (79). Les compressions médullaires sont peu fréquentes, compliquant moins de 3,3% des lymphomes (80). Elles sont liées à une localisation épidurale du lymphome qui peut être la localisation initiale au diagnostic. Le tableau clinique n'est pas différent des autres causes de compression médullaire, marqué avant tout par la douleur rachidienne et les douleurs radiculaires au niveau lésionnel associées à un déficit sensitif et moteur sous-lésionnel. Le niveau est majoritairement thoracique puis lombaire. Le sous-type histologique le plus représenté est le lymphome B diffus à grandes cellules.

Le traitement initial est à visée décompressive par laminectomie souvent associée à une tumorectomie permettant le diagnostic histologique. La radiothérapie peut aussi être utilisée. Dans 2 séries rétrospectives récentes (79) (81), tous les patients recevaient une chimiothérapie selon un protocole CHOP, 70% des patients de la série française recevaient aussi du MTX en IV et/ou IT. La survie à 5 ans dans ces deux études était respectivement de 72,9% et 63,4%. Tang et al. s'intéressaient à la récupération neurologique et trouvaient après traitement 84% de patients initialement non-ambulants récupérant une autonomie de marche, une disparition des douleurs radiculaires chez 80% des patients et une amélioration des troubles vésico-sphinctériens dans 94% des cas. Monnard et al. (80) trouvaient une récupération neurologique motrice complète chez 25% des patients traités, et partielle chez les 75% restants sans préciser le degré de récupération fonctionnelle.

Ce type de complication est exceptionnel dans la maladie de Hodgkin, rapporté uniquement de façon ponctuelle (82).

1.2.2.1.2. Syndromes paranéoplasiques

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques (SPN) étaient historiquement décrits comme l'association de syndromes neurologiques définis à certains cancers sans pouvoir établir le lien exact de causalité. La découverte d'anticorps dirigés contre des constituants neuraux a permis de préciser un certain nombre de syndromes paranéoplasiques neurologiques définis par certains critères (83). Par la suite des recommandations de l'*European Federation of Neurological Societies* ont vu le jour pour la prise en charge de ces maladies rares et le bilan à la recherche de la néoplasie associée (84) (85). Certains syndromes ont été décrits dans les lymphomes (86)

Le syndrome de dégénérescence cérébelleuse fait partie des SPN classiques, il est le plus fréquemment associé aux lymphomes, en particulier avec la MH qu'il précède dans 80%



des cas (87). Il se caractérise par un tableau d'ataxie cérébelleuse sévère rapidement progressif, symétrique avec une dysarthrie, une diplopie et un nystagmus battant vers le bas. L'IRM cérébrale peut montrer une atrophie cérébelleuse mais tardivement, une pléïocytose modérée est mise en évidence dans le LCR. L'anticorps majoritairement associé est l'anti-Tr qui cible une protéine transmembranaire DNER exprimée par les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux. Certains cas d'encéphalites limbiques associées à la MH et à ces même anticorps ont été décrits (88).

L'autre SPN central classique est l'encéphalite limbique, là aussi davantage associée à la MH (Syndrome d'Ophelia) qu'aux LNH. La clinique est marquée par l'association de troubles mnésiques à une confusion, des troubles du comportement voire des troubles psychiatriques avec hallucinations, délire paranoïaque (89). Des crises partielles complexes ou généralisées surviennent dans 50% des cas avec à l'EEG (Electro-Encéphalogramme) des pointes pseudo périodiques en regard des régions temporales. L'IRM peut montrer des hypersignaux T2 FLAIR temporaux internes uni- ou bilatéraux et la ponction lombaire des signes d'inflammation (hyperprotéïnorachie, pléïocytose lymphocytaire, synthèse intrathécale d'immunoglobulines), mais ces examens peuvent aussi être normaux. Il n'y avait pas d'anticorps spécifiquement associés à ce syndrome et aux lymphomes, mais il a récemment été mis en évidence un anticorps anti-mGluR5 (*metabotropic Glutamate Receptor 5*), un récepteur au Glutamate exprimé préférentiellement dans l'hippocampe (90) (91).

Des cas d'angéite granulomateuse du SNC ont été décrits associés à la MH avec un tableau clinique de vascularite des petits vaisseaux restreinte au SNC. Le pronostic est plutôt bon sous Cyclophosphamide et Corticoïdes associées au traitement de la MH (92).

Ponctuellement ont été rapportés des lymphomes associés à d'autres SPN (87) : opsoclonus-myooclonus, stiff-man syndrome, encéphalomyélite. Il n'y avait pas d'anticorps spécifiques associés.

1.2.2.1.3. Complications des traitements

Aussi bien la radiothérapie que les différents protocoles de chimiothérapies peuvent affecter le SNC (93). Ces complications ne sont pas spécifiques des lymphomes.

1.2.2.1.3.1. Radiothérapie

Les complications de la radiothérapie encéphalique ont été reconnues progressivement avec l'amélioration du pronostic des tumeurs traitées par ce biais séparées selon le délai de survenue : aiguës au moment du traitement, précoces dans les 6 premiers mois, et tardives après 6 mois.

Un tableau d'encéphalopathie aiguë pendant la radiothérapie a été décrit, lié à des fortes doses délivrées par séance. Les symptômes incluent céphalées, fièvre, somnolence, vomissements. L'utilisation de doses $\leq 3\text{Gy}$ par fraction a nettement diminué ce risque, les corticoïdes peuvent être utilisés en prévention.



La principale complication précoce est le syndrome de somnolence qui consiste en l'apparition à des degrés divers d'une somnolence excessive associée à des nausées, une anorexie, parfois des troubles de l'attention et de la mémoire à court-terme, en général 6 semaines après le début de la radiothérapie (94). Ces symptômes sont transitoires, ils peuvent durer jusqu'à 12 semaines après traitement. Au niveau de la moelle, un signe de Lhermitte transitoire peut apparaître après irradiation cervicale, sans anomalies IRM.

Les complications tardives de la radiothérapie sont majoritairement de deux types. La radionécrose, cérébrale ou médullaire, est surtout retrouvée dans les deux ans suivant la radiothérapie mais peut apparaître de nombreuses années après. Les symptômes sont variables selon la structure fonctionnelle atteinte et peuvent associer des signes neurologiques focaux, des crises comitiales, une hypertension intracrânienne. La distinction de cette entité d'une reprise évolutive tumorale est difficile à l'IRM conventionnelle et peut nécessiter des séquences de spectroscopie montrant un pic franc de lactates alors que les autres métabolites sont diminués traduisant la nécrose. L'autre complication est la leuco-encéphalopathie radio-induite à l'origine de troubles cognitifs de profil plutôt sous-cortical et parfois de troubles de la marche. L'IRM met en évidence des hypersignaux FLAIR périventriculaires associés à une atrophie cérébrale.

Dans le cadre des lymphomes du SNC, ont surtout été décrites les complications tardives. L'âge fréquemment > 60 ans et le volume large irradié dans ce contexte sont deux facteurs de risque importants de ce type de complication (95) atteignant dans cette étude 47% des patients ayant reçu une radiothérapie, la combinaison de la radiothérapie aux hautes doses de MTX semblant davantage délétère (96) surtout sur les tests évaluant la mémoire et l'attention. La leuco-encéphalopathie semble plus fréquente que la radionécrose (97). De ce fait, la radiothérapie a été bannie des recommandations de traitement du LPSNC chez les plus de 60 ans (28). La réduction des doses de radiothérapie semble pouvoir permettre un maintien des fonctions cognitives, sans altérer le pronostic (98), il est cependant difficile d'établir la part de l'infiltration lymphomateuse de celle des traitements.

La radiothérapie surtout cervicale peut aussi induire des complications vasculaires pouvant être indirectement responsables d'atteintes du SNC. L'athérome carotidien semble en effet accéléré sous l'influence de ce traitement (99).

Enfin, il existe un sur-risque de développer d'autres tumeurs du SNC chez les patients irradiés au niveau cérébral, des méningiomes en particulier.

1.2.2.1.3.2. Chimiothérapie

Parmi les molécules utilisées dans les traitements des lymphomes systémiques ou envahissant le SNC, certaines peuvent présenter une neurotoxicité centrale. On peut citer des syndromes cérébelleux après de fortes doses de Cytarabine, des PRES (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) associés à de nombreux traitements dont le Cyclophosphamide, le MTX, le Rituximab.

Cependant les principales complications neurologiques centrales associées à la chimiothérapie concernent le MTX et la Cytarabine, notamment par leur mode d'administration IT. Il est décrit des méningites aseptiques après l'administration IT de ces



deux types de traitement, et de rares cas de myélites transverse. Le MTX IV à hautes doses est aussi incriminé dans la survenue d'une toxicité retardée à type de leuco-encéphalopathie similaire à ce qui est décrit avec la radiothérapie avec un tableau de troubles cognitifs. Cependant il existe des données allant à l'encontre de cette hypothèse dans le cadre des LPSNC (32) semblant porter plutôt l'hypothèse de la responsabilité de la combinaison MTX/radiothérapie dans cette complication. Là aussi, différencier le rôle du lymphome cérébral de celui de la chimiothérapie est difficile.

Enfin il a été décrit certains cas de LEMP (*LeukoEncephalopathy Multifocal Progressive*) liés à une réactivation du virus JC sous Rituximab (100).

1.2.2.2 Atteintes indirectes du système nerveux périphérique

1.2.2.2.1. Compressions plexiques ou tronculaires

Bien que classiquement décrite dans les revues, la compression d'un tronc nerveux est rare (101). Elle peut être liée à de volumineuses adénopathies à proximité d'un tronc nerveux, par exemple une compression du nerf médian au pli du coude (102), à l'extension d'une localisation extra-nodale sur un tronc nerveux (103) ou dans le cadre d'un syndrome de Pancoast Tobias secondaire à une localisation pulmonaire (104).

1.2.2.2.2. Neuropathies dysimmunitaires et syndromes paranéoplasiques

Ces complications indirectes des lymphomes sur le SNP peuvent être classées en deux groupes selon qu'elles impliquent ou non la présence d'un anticorps monoclonal (105).

Le tableau nosologique le plus fréquent parmi les causes dysimmunitaires non liées à une immunoglobuline monoclonale est celui des neuropathies inflammatoires démyélinisantes, définies par les critères reconnus (106). Ces neuropathies surviennent classiquement plutôt dans la MH (107) mais plusieurs séries récentes plaident pour une fréquence plus importante des LNH pouvant précéder la découverte du lymphome (108) (87). Aussi bien des syndromes de Guillain Barré que des polyradiculonévrites chroniques ont été décrits. Il n'a pas été noté de phénotype clinique ou ENMG particuliers (108) (109) (105). Une hyperprotéïnorachie est communément retrouvée sans pléïocytose. Les traitements habituels visant l'atteinte dysimmunitaire (corticoïdes, IgIV, plasmaphérèse) peuvent être utilisés, tout comme les chimiothérapies visant le lymphome. Certains cas rapportent l'intérêt du traitement immunomodulateur seul (110) ou associé à la chimiothérapie (111). Cependant Viala (101) rapporte souvent un échec des traitements immunomodulateurs dans le cadre de polyradiculonévrites chroniques associées à un lymphome. La revue récente de Stübgen rapporte des résultats similaires entre immunomodulateurs et chimiothérapie.

Les neuropathies démyélinisantes liées à la production d'une IgM à activité anti-MAG (*Myelin Associated Glycoprotein*) sont les plus fréquentes dans le contexte de gammopathie



et de lymphome. Il s'agit d'un tableau typique de neuropathie à prédominance sensitive, démyélinisante, distale, le plus souvent associé à la maladie de Waldenström (112). Parmi les LNH, la revue de Stübgens semble identifier plutôt des lymphomes de bas grade associés à ce tableau. D'autres neuropathies médiées par des anticorps anti-glycolipides ont été rapportées associées aux lymphomes sans caractère spécifique (113) (114).

Quelques cas de lymphomes associés à une vascularite touchant le SNP ont été décrits souvent associés à une Ig consistant en une cryoglobuline (115) (116). Ces tableaux coïncident avec les tableaux classiques de mononeuropathie multiple des vascularites et la biopsie nerveuse a une place importante devant la fréquence des neurolymphomatoses se présentant de la même façon (108) (109). Des formes dites paranéoplasiques sont aussi décrites sans cryoglobuline (117) (118).

Dans de rares cas, l'Ig monoclonale va être responsable de la formation de dépôts endoneuraux, plutôt dans des cas de maladie de Waldenström (119). Cette substance amorphe, se révélant en immunomarquage ciblant les Ig, est mise en évidence en microscopie électronique (120).

Enfin, rarement là-aussi, le lymphome peut être à l'origine d'une sécrétion d'Ig monoclonale (en général une IgM lambda) (121) pouvant être le précurseur de dépôts amyloïdes dans le nerf périphérique, réalisant le plus souvent un tableau de polyneuropathie axonale, sensitivo-motrice, douloureuse et fréquemment associée à une dysautonomie (122).

Les syndromes paranéoplasiques touchant le SNP associés aux lymphomes sont peu fréquents et ne sont pas associés à des anticorps spécifiques (86), ils réalisent des tableaux de neuropathies. L'atteinte du motoneurone périphérique est la plus fréquente pouvant rester isolée ou toucher aussi le motoneurone central (123). Une hyperprotéïnorachie ou une gammopathie monoclonale peut orienter vers le lymphome devant une maladie du motoneurone. Certains cas ont montré une amélioration clinique après traitement du lymphome (124).

Les neuropathies sensitives font partie des syndromes paranéoplasiques classiques majoritairement associés aux cancers bronchiques à petites cellules (83). Le tableau clinique de neuropathie sensitive ataxiante aux quatre membres a été affiné plus spécifiquement dans le contexte paranéoplasique par Camdessanché et al. (125) avec une fréquence plus importante chez les hommes de plus de 60 ans d'une neuropathie aiguë ou subaiguë, débutant aux membres supérieurs et rapidement douloureuse.

De rares cas d'atteintes dysautonomiques isolées ont été décrites dans le lymphome, un cas de lymphome lymphocytaire associé à des anticorps anti-récepteur nicotiques à l'Acétylcholine a été rapporté, amélioré par le rituximab (126). Très occasionnellement, des cas de syndrome d'Isaac et de Lambert-Eaton ont été décrits ainsi que des polymyosites.



1.2.2.2.3. Complications des traitements

1.2.2.2.3.1. Radiothérapie

La principale complication de la radiothérapie est la plexopathie post-radique, pouvant concerner aussi bien le plexus brachial que le plexus lombaire (127). Sa survenue est décalée de nombreux mois voire années après l'irradiation et il existe un effet dose-dépendant. Sa principale caractéristique clinique par rapport à d'autres causes de plexopathie est l'absence de douleur qui est un symptôme fréquent dans le cadre des infiltrations directes par le lymphome. Elle débute souvent par des symptômes sensitifs puis moteurs très progressifs menant à une amyotrophie aux membres supérieurs alors que les symptômes moteurs sont prépondérants aux membres inférieurs. Cette symptomatologie suit une systématisation plexique en général unilatérale ou bilatérale asymétrique. L'ENMG est un examen essentiel permettant de topographier l'atteinte et d'enregistrer l'un des éléments caractéristique de l'atteinte post-radique : la présence de myokimies, qui n'est pas retrouvée dans les infiltrations. L'évolution est lentement progressive, certains auteurs ont proposé des traitements à base d'oxygénothérapie hyperbare, d'anticoagulants sans preuve formelle d'efficacité (128). L'association de pentoxyfilline-tocophérol-clodronate semblant avoir un effet bénéfique dans le traitement des ostéonécroses radio-induites, a montré un intérêt dans quelques cas et est actuellement testée dans ce contexte (129).

Plus rarement, la radiothérapie peut entraîner des atteintes plexiques subaiguës et transitoires, les hypothèses d'une démyélinisation post-radique ou d'un œdème post-radique compressif ont été évoquées.

Dans la maladie de Hodgkin où était utilisée une irradiation cervicale en mantelet ont été rapportés des cas de tête tombante de survenue très tardive (130). L'atteinte progressive motrice cervicale et scapulaire tranche avec l'absence de symptômes sensitifs.

1.2.2.2.3.2. Chimiothérapie

Les principaux agents chimiothérapeutiques utilisés dans les lymphomes et classiquement neurotoxiques sur le SNP sont les Vinca-alcaloïdes avec surtout la vincristine dans le protocole CHOP pour les LNH et la vinblastine dans le protocole ABVD pour les maladies de Hodgkin. Une neuropathie axonale sensitivo-motrice survient avec un effet dose-dépendant chez environ 30 % des patients traités, réalisant un tableau de paresthésies douloureuses distales ascendantes pouvant être associées à des signes d'atteinte dysautonomique (131) (132). La Cytarabine à hautes doses pouvant être utilisée dans les LPSNC a rarement montré une neurotoxicité. Le Brentuximab, ciblant le CD30 et utilisé dans la maladie de Hodgkin occasionne des neuropathies dans 35 à 50% des cas, qui sont à prédominance sensitive distale. 50% des patients récupèrent dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement (133).



I.3. Neurolymphomatose

La Neurolymphomatose (NL) est définie par l'infiltration de cellules lymphomateuses dans le système nerveux périphérique. Ce terme a été utilisé la première fois par Lhermitte et Trelles en 1934 qui décrivaient une patiente installant un déficit sensitif et moteur amyotrophiant progressif dans le territoire du nerf médian droit, comprenant l'avant-bras puis du nerf médian gauche selon la même topographie, associé à une altération de l'état général. Elle décède 3 mois après les premiers symptômes et l'étude anatomique de ses nerfs médians met en évidence une infiltration « gélatiniforme » limitée à la partie distale des nerfs. En étude histologique, « les faisceaux des fibres myéliniques sont séparés par de larges coulées d'éléments », « surtout denses à la périphérie des fascicules nerveux ou encore autour des vaisseaux ». Les cellules constituant ces coulées sont toutes du même type, décrites comme lymphoblastiques. Devant les similitudes avec la *neurolymphomatosis gallinarum* décrite par Marek en 1907 chez les gallinacés, le terme de Neurolymphomatose Humaine fut utilisé.

La reconnaissance de ce rare type de complication neurologique des lymphomes a évolué avec le temps. Elle a vu son spectre clinique se préciser, a bénéficié de l'évolution des techniques en biologie comme en imagerie ainsi que de l'amélioration des prises en charge thérapeutiques.

I.3.1. Histoire de la neurolymphomatose à travers les principales séries rétrospectives.

La description sous le terme de Neurolymphomatose fut rarement rapportée suite à la description initiale de Lhermitte et Trelles, une revue de 1978 retenait 5 cas en plus du cas décrit initialement (134).

La première série date de 1992 (135). Diaz-Arrastia et al. faisaient une description d'un cas associé à une revue de 39 autres cas de la littérature et définis par biopsie nerveuse chez 15 patients, autopsie chez les 25 autres. Ils identifiaient cinq tableaux cliniques : neuropathie sensitivo-motrice subaiguë dans la majorité des cas, neuropathie sensitivo-motrice aiguë, neuropathie à rechute, mononeuropathie, syndrome de la queue de cheval. Un LNH était retrouvé chez 39/40 patients, le dernier ayant une maladie de Hodgkin. Une atteinte leptoméningée associée était trouvée sur 17 des 25 autopsies.

Vallat et al. rassemblaient en 1995 les données cliniques, ENMG, biologiques, pathologiques sur biopsie nerveuse ou autopsie de 13 cas de neuropathies associées aux LNH (119). Leur premier groupe de quatre patients montraient l'évidence d'une NL avec les tableaux cliniques suivants : deux polyradiculonévrites, une mononeuropathie multiple, une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice.

Baehring et al. publiaient en 2003 une série de 25 patients associée à 47 cas de la littérature diagnostiqués histologiquement mais aussi pour la première fois, ils retenaient des cas diagnostiqués sur l'imagerie dans un contexte de LNH (136). Apporter la preuve de l'infiltration lymphomateuse est difficile, chez seulement 55% des cas, le diagnostic a pu être fait ante mortem, et pour 8 patients, le diagnostic était retenu sur l'association de la clinique,



de l'imagerie, de l'histologie obtenue dans le LCR ou d'autres localisations. Cependant, la présence d'un lymphome systémique, pouvant être un argument dans la suspicion de NL, n'était pas la présentation la plus fréquente (14 cas avant l'atteinte nerveuse, 11 cas concomitants). Le lymphome B diffus à grandes cellules était pour la première fois reconnu comme le principal type histologique.

La dernière et plus importante série de NL date de 2010, rapportée par Grisariu et al. (137), et incluait 50 nouveaux cas rétrospectifs collectés internationalement et s'enrichissait des données de la série précédente et de 47 cas de la littérature entre 2001 et 2008, comportant aussi bien des LNH que des leucémies. Le diagnostic était retenu sur preuve histologique en cas de NL primitive alors que dans le cas de formes secondaires, il était retenu après exclusion d'autres causes de neuropathie et avec une imagerie concordante, une preuve histologique n'étant nécessaire qu'en cas de doute diagnostique. Cette série montrait l'évolution des moyens diagnostiques et de la reconnaissance de cette entité : 50% des nouveaux cas étaient diagnostiqués après 2004 et seulement 4 étaient diagnostiqués sur autopsie, ces cas datant d'avant 1998. Elle illustre la contribution d'une analyse multimodale du LCR et l'apport grandissant des techniques d'imagerie. La biopsie nerveuse restait nécessaire pour 52% des nouveaux cas, menant au diagnostic pour 88% des cas biopsiés. Cette série bénéficiait de données riches sur les traitements et l'évolution. 70% des cas recevaient une chimiothérapie systémique dont 70% incluant du MTX IV à hautes doses, 49% des cas recevaient une chimiothérapie IT à base de Cytarabine ou de MTX. Il était noté une amélioration neurologique dans 46% des cas ayant pu être évalués avant et après traitement (35 cas). Pour la première fois une estimation de la survie dans une série était évaluée, avec une médiane de survie de 10 mois après le diagnostic et une survie de 24% à 3 ans. La survie avait tendance à être meilleure pour les lymphomes primitifs du SNP.

I.3.2. Epidémiologie et clinique des neurolymphomatoses

Du fait de sa rareté, l'incidence de la NL a été estimée dans une seule petite série qui rapportait quatre cas de NL parmi 126 nouveaux cas de LNH de grade intermédiaire ou de haut grade sur deux ans dans un seul centre en Australie (138). L'estimation était de 3% par an. Les LNH B sont très majoritaires avec au premier rang le lymphome B diffus à grandes cellules, des lymphomes T ont déjà été rapportés (139). La MH a été rapportée une fois dans la revue de Diaz-Arrastia et al. (135).

Dans le spectre des neuropathies liées aux lymphomes, en excluant les neuropathies liées aux traitements, la NL représentait 47% des cas (109).

Les tableaux cliniques proposés par Baehring sont les suivants (140) :

- 1) Polyneuropathie ou polyradiculopathie douloureuse,
- 2) Atteinte des nerfs crâniens
- 3) Polyneuropathie non douloureuse
- 4) Mononeuropathie

Ces tableaux peuvent être précisés en tableaux clinico-électrophysiologiques par l'apport de l'ENMG. L'atteinte la plus fréquente est pluriradiculaire aux membres inférieurs pouvant



s'étendre en syndrome de la queue de cheval, et la frontière avec les envahissements leptoméningés est ténue (140). Des atteintes radiculo-plexiques ont été rapportées en général asymétriques et pouvant toucher les membres supérieurs (141). Des mononeuropathies multiples sont fréquemment décrites représentant la grande majorité des neuropathies décrites par Tomita et al. (109). L'ensemble de ces tableaux se rassemble dans la première description d'atteintes douloureuses.

Le tableau de polyneuropathie non douloureuse correspond à une polyneuropathie axonale longueur-dépendante, moins fréquemment rencontré (142). L'atteinte des nerfs crâniens peut être isolée ou accompagnant les tableaux précédents, elle touche le plus souvent le nerf facial (143). La mononeuropathie atteint principalement le nerf sciatique (144). Des cas de tableaux démyélinisants de polyradiculonévrite aiguë ou chronique ont aussi été rapportés (145) (119) (146)(Duchesne et al. 2015).

La douleur est un élément très important. Elle est de type neuropathique souvent sévère, invalidante, insomnante, majoritairement de topographie radiculaire et représente souvent le premier symptôme, nécessitant une escalade thérapeutique dans les traitements antalgiques (136).

I.3.3. Moyens diagnostiques

I.3.3.1 Arguments cliniques

En dehors des arguments neurologiques, l'antécédent de maladie lymphomateuse est un argument important pour suspecter une NL. Dans 40 à 60% des cas, le lymphome est connu et la NL en est une présentation extra-nodale (137) qui peut survenir même dans le cas d'un lymphome en apparente rémission hématologique (147). La présence de signes généraux n'est pas rapportée dans les séries mais un amaigrissement peut être décrit (143).

Un autre argument est l'absence de réponse aux traitements immunomodulateurs. Les corticoïdes peuvent entraîner une amélioration mais qui reste en général transitoire, la résistance aux IgIV ou aux plasmaphèreses de neuropathies suspectées dysimmunitaires doit faire revoir le diagnostic (140).

I.3.3.2 Analyse du LCR

L'analyse du LCR passe avant tout par les techniques standard qui peuvent montrer une hyperprotéinorachie et une pléiocytose en général majoritairement lymphocytaire parmi laquelle l'examen anatomopathologique standard peut identifier des cellules lymphomateuses. Cependant dans de nombreux cas, le LCR ne montre pas d'anomalies ce qui est concordant avec le caractère souvent restreint au nerf (148) (149). C'est parfois la répétition des ponctions lombaires qui permet de retrouver des anomalies traduisant l'évolutivité de la maladie s'étendant vers les méninges (150). Dans les principales séries le LCR apportait une preuve histologique dans 20 à 40% des cas (136) (137).



L'utilisation de la cytométrie de flux à partir du LCR augmente la sensibilité de son analyse (151) (152) (153) dans la détection de cellules lymphomateuses mais nécessite un certain nombre d'éléments et une analyse rapide du fait de la perte cellulaire avec le temps. Des méthodes existent pour limiter cette perte cellulaire, ajoutant au LCR fraîchement prélevé un milieu de transport contenant du sérum (154), ou utilisant un tube contenant un agent stabilisateur (155), ce qui augmente encore la sensibilité diagnostique. La recherche de clonalité par PCR dans le LCR peut aussi être utilisée (156) comme dans les lymphomes du SNC. C'est l'approche combinée de l'anatomopathologie, de la cytométrie de flux et de la recherche de clonalité qui permet le meilleur rendement diagnostique (75).

1.3.3.3 Imagerie

L'IRM et la ^{18}F -FDG PET parfois couplée à la TDM sont les examens d'imagerie utilisés pour le diagnostic de NL.

L'IRM peut montrer des signes d'envahissement leptoméningé que nous avons déjà détaillé. Elle a commencé aussi à être utilisée pour l'imagerie du nerf périphérique sous le terme de MRN (*Magnetic Resonance Neurography*) dans la NL (136) centrée sur les racines et plexus (157) ou les troncs nerveux (158). Elle montre généralement un élargissement du nerf, hyperintense en séquence pondérée en T2 avec suppression de graisse (STIR pour *Short Tau Inversion Recovery*) associé à un rehaussement à l'injection de Gadolinium en T1 (159). Ces anomalies ont été décrites chez 77 à 80% des patients chez qui une IRM avait été réalisée dans la série rapportée par Grisariu et al. (137). Malheureusement ce tableau pathologique n'est pas spécifique et peut être retrouvé dans la plupart des tumeurs affectant les nerfs aussi bien que dans les pathologies inflammatoires (160). Récemment, Capek et al. (161) ont décrit un « *tumefactive pattern* » en IRM chez 18 patients présentant une infiltration liée à une hémopathie. Cela correspondant à une masse complexe, fusiforme, circonférentielle entourant le nerf, hyperintense en T2, donnant un aspect infiltrant le nerf, causant une séparation des fascicules dont l'architecture semble préservée.

La ^{18}F -FDG-PET plus ou moins associé à la TDM, prend une place de plus en plus importante dans le diagnostic de NL depuis les années 2000 (162), en effet le lymphome B diffus à grandes cellules est particulièrement avide en FDG (163). Dans la série de 50 nouveaux cas rapportée par Grisariu et al. (137), 19 avaient bénéficié de cet examen qui était diagnostique dans 84% des cas, il s'agissait de l'examen le plus sensible après la biopsie nerveuse. Une revue de la littérature de 2012 identifiait 36 patients depuis 2002 avec un apport au diagnostic dans 91% des cas, tous les autres cas correspondant à des imageries réalisées après chimiothérapie (164). Une bonne corrélation avec les résultats d'IRM était notée qui semblait moins sensible. Certains rapports de cas ont montré l'intérêt de la ^{18}F -FDG-PET dans le suivi des patients traités (165) et d'autres dans le guidage de la biopsie nerveuse pour apporter la preuve histologique de NL (166).



1.3.3.4 Biopsie nerveuse

Le diagnostic de NL a longtemps été fait post-mortem. Le développement de la biopsie nerveuse est devenu le standard pour l'affirmation d'une population lymphoïde dans le nerf périphérique. Diaz-Arrastia et al. (135) en 1992 ne trouvaient que 15 patients diagnostiqués ante mortem, les caractéristiques des infiltrats n'étaient pas détaillées, il était seulement rapporté un tableau de dégénération axonale dans la moitié des cas et de démyélinisation prédominante dans l'autre moitié. Vallat et al., (119) décrivaient dans les trois cas de neurolymphomatose diagnostiquée sur la biopsie le tableau suivant : la disposition des infiltrats était épineurale dans deux cas et périneurale dans un cas, autour de vaisseaux sans signes de nécrose avec des lésions axonales et démyélinisantes dans un cas, axonale dans un autre et non décrites dans le dernier. Baehring et al. (136) rapportaient parmi leurs cas 30 biopsies, dont 24 diagnostiques, et Grisariu et al. (137) trouvaient un rendement diagnostique de la biopsie nerveuse de 88%, elle était réalisée dans un peu plus de la moitié des cas rapportés. Ils ne détaillaient malheureusement pas les résultats histologiques ni les moyens ayant permis d'affirmer le caractère lymphomateux de l'infiltration mais rapportaient une topographie majoritairement périvasculaire.

1.3.3.5 Recherche de clonalité par PCR

Cette technique se base sur les réarrangements V(D)J que nous avons détaillé pour les différentes chaînes d'Ig et les TCR. En partant du principe de l'origine clonale commune des lymphoproliférations, la mise en évidence d'un réarrangement majoritaire au sein d'une population suspecte apporte la preuve de l'origine tumorale. Cette technique apporte son aide dans 5 à 10% des cas quand la morphologie et l'immunophénotypage sont pris à défaut. Des techniques d'analyse en Southern Blot étaient auparavant utilisées, remplacées à présent par des techniques de PCR multiples (*Polymerase Chain Reaction*), plus rapides, qui ont été standardisées en Europe (2).

En prenant l'exemple de la chaîne lourde d'immunoglobuline, les amorces développées pour la PCR vont cibler les régions FR du segment V qui sont moins soumises aux hypermutations somatiques que les régions CD de ce même segment. Il existe 3 tubes correspondant aux trois régions FR, comprenant chacun plusieurs amorces V_H , d'où le caractère multiple de cette PCR, et une amorce J_H ciblant la région la plus conservée de l'extrémité 3' des segments J. L'ADN extrait de tissus pathologiques en général frais ou congelés mais pouvant être inclus en paraffine, est ajouté aux tubes contenant les amorces et aux réactifs nécessaires à la réaction (enzyme Taq polymérase, les quatre types de nucléotides existants, $MgCl_2$), puis 35 cycles de PCR sont réalisés.

Afin de pouvoir contrôler la qualité de l'ADN utilisé pour les PCR, notamment dans les tissus inclus en paraffine où l'ADN a tendance à être fragmenté par les agents fixants, un tube contenant des amorces « contrôles » est utilisé. Ces amorces ciblent les exons de certains gènes et amplifient ces derniers qui présentent une taille fixe à 100, 200, 300, 400 et 600 paires de bases. Dans le cas d'ADN de mauvaise qualité, les cibles de grande taille ne seront pas amplifiées et plus l'ADN est fragmenté, plus cette absence d'amplification aura tendance à concerner les cibles de taille moins importante. Afin de pouvoir contrôler cette



fois la qualité de chaque PCR, des témoins sont aussi utilisés : positifs (ADN connu pour être amplifié par les amorces d'un tube donné) et négatifs (eau).

Les amorces développées par le BIOMED-2 permettent d'obtenir des produits de PCR dont la taille ne dépasse pas les 390 paires de bases, dans le but de pouvoir être utilisée sur des tissus inclus en paraffine. L'analyse des amplimères obtenus peut se faire selon deux techniques : l'analyse des hétéroduplex et le *Genescanning*.

Dans le premier cas, les amplimères obtenus sont dénaturés, puis renaturés rapidement ce qui amène à la formation de duplex qui sont associés à un marqueur coloré : l'homoduplex est un ADN bicaténaire où les bases nucléotidiques sont appariées alors que l'hétéroduplex est un ADN bicaténaire où l'appariement des bases n'est pas rigoureusement respecté. Une électrophorèse de ces duplex ainsi que de marqueurs de taille est alors réalisée sur gel de polyacrylamide. Le résultat consiste en des bandes réparties selon la taille des amplimères. Il renseigne aussi sur la composition des bandes, les hétéroduplex migrant plus lentement que les homoduplex. Un réarrangement clonal formera une bande d'homoduplex d'une taille donnée ayant migré rapidement avec d'autres bandes larges, formées par les hétéroduplex ayant migrés plus lentement. Une population polyclonale donnera un aspect étalé ayant migré lentement (Figure 2).

Dans le second cas, les produits de la PCR sont associés à un fluorochrome, ils sont dénaturés pour former un simple brin. Une électrophorèse capillaire de ces produits et de marqueurs de taille est réalisée, analysée par un séquenceur automatisé. Ce procédé permet de séparer les amplimères par leur taille exacte et d'afficher pour chacun la quantité d'ADN amplifié par l'intensité de la fluorescence détectée sous forme de pics. Un réarrangement clonal apparaîtra sous la forme d'un pic bien distinct alors qu'une population polyclonale donnera un aspect gaussien à la répartition des pics (Figure 3).

Pour chaque chaîne sujette à la recombinaison V(D)J, un ou plusieurs set d'amorce existe, avec pour chacun une fourchette de taille attendue. L'interprétation de ces résultats, qui sont qualitatifs, est visuelle et potentiellement subjective, c'est la raison pour laquelle des recommandations basées sur l'expérience accumulée du groupe *Euroclonality* ont vu le jour (167). Cette technique de PCR a été validée pour la détection de clonalité dans les proliférations B (168), T (169), et a montré sa spécificité à travers son étude dans les populations réactionnelles (170).

La recherche de clonalité par PCR sur nerf congelé fait partie des recommandations françaises pour la prise en charge des biopsies nerveuses en cas de suspicion de lymphome en plus de l'immunohistochimie (171). Elle a commencé à être utilisée dans les années 1990 (172), et depuis plusieurs études publiées ont basé leur diagnostic de NL sur la présence d'une population monoclonale dans le nerf (173) (108) (174). Cependant aucune étude n'a évalué spécifiquement cette technique dans le diagnostic de neurolymphomatose.



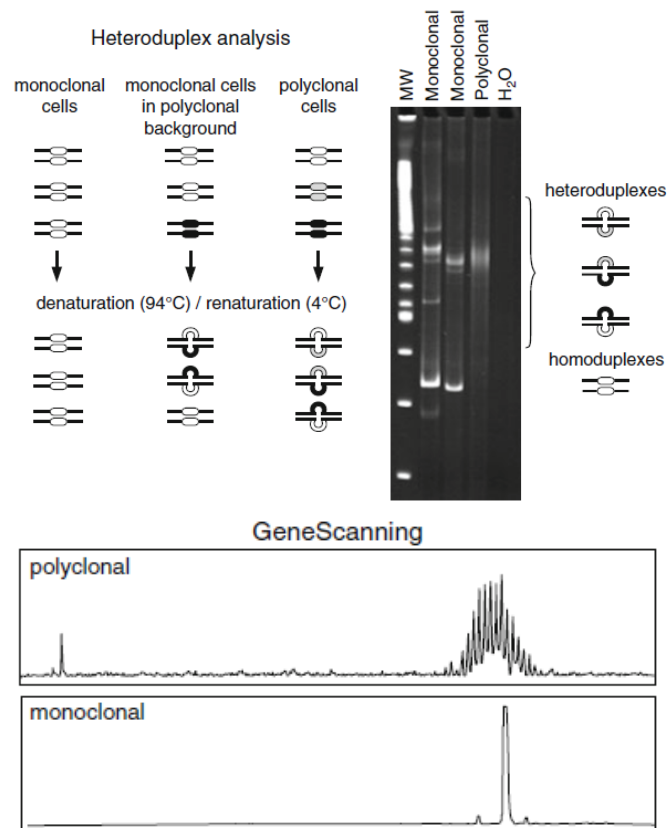


Figure 2 : Analyse des hétéroduplex (en haut) et en *Genescanning* (en bas)

En haut, analyse des hétéroduplex selon la présence d'une population monoclonale, monoclonale sur un fond polyclonal ou polyclonale : sur la droite est représentée la migration sur gel de polyacrylamide. La colonne MW représente la migration des marqueurs de taille, les plus courts vers le bas. On distingue bien la migration distincte et intense des homoduplex en bas, de la migration de multiples hétéroduplex, moins intenses plus haut.

En bas, analyse par *Genescanning* : la taille des fragments amplifiés augmente de la gauche vers la droite.

D'après (Boone, Verhaaf, et Langerak 2013)

I.4. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude était de présenter les données neuropathologiques de biopsie nerveuse et d'évaluer l'intérêt de la recherche de clonalité par PCR à partir de cette biopsie dans le diagnostic de neurolymphomatose. Nous avons aussi voulu comparer les résultats de cette technique dans d'autres diagnostics de neuropathie.



II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Sélection des patients et recueil des données

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les données de patients chez qui une biopsie nerveuse ou neuromusculaire était réalisée dans la procédure diagnostique d'une neuropathie périphérique sur une période de 11 ans entre 2005 et 2016. Les patients ont été recrutés dans deux centres réalisant ces biopsies : au laboratoire de neuropathologie du CHU de Limoges et au laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière à Paris. Parmi les biopsies réalisées, étaient sélectionnées celles où une recherche de clonalité par PCR à partir d'un fragment de la biopsie avait été réalisée. Les données suivantes ont été extraites des dossiers médicaux :

- données démographiques (âge, sexe),
- données cliniques (symptômes, présence de douleurs, antécédents notamment hématologiques) et électroneuromyographiques,
- données neuropathologiques (nerf prélevé, résultats des techniques d'interprétation habituelles)
- résultats des recherches de clonalité effectuées avec témoin de qualité d'ADN,
- résultats des examens complémentaires pouvant aider au diagnostic (Ponctions lombaires, Myélogrammes et/ou Biopsies ostéo-médullaires, Cytométrie de Flux dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou la moelle osseuse, IRM, TDM, ¹⁸F-FDG PET),
- thérapeutiques mises en œuvre et évolution clinique.

Les dossiers pour lesquels manquaient trop d'informations n'ont pas été intégrés. Lorsque le diagnostic de lymphome n'était pas retenu, les résultats de clonalité, la conclusion de l'examen neuropathologique et le diagnostic retenu quand il était disponible étaient rassemblés.

II.2. Biopsies nerveuses

Les biopsies nerveuses ou neuromusculaires ont été réalisées et interprétées par des neurologues entraînés, selon les recommandations (171) (175). Un prélèvement de nerf sensitif d'au moins 4 cm dans un territoire atteint était réalisé après recueil du consentement du patient. Un fragment d'au moins 2 cm était fixé, inclus en paraffine et coloré au moins par Hématéine-Eosine. Un autre fragment était fixé, inclus dans l'Epon puis coupé en sections transversales semi-fines et coloré au Bleu de Toluidine. Un autre fragment était congelé.

Un examen immunohistochimique était réalisé sur le fragment inclus en paraffine utilisant des anticorps anti-CD20 comme marqueur pan-B, anti-CD3 comme marqueur pan-



T, et éventuellement anti-CD68 comme marqueur des macrophages et anti-Ki67 comme marqueur de prolifération.

II.3. Recherche de clonalité

Des fragments de nerf congelés ou inclus en paraffine étaient transmis en laboratoire spécialisé pour la réalisation de la technique.

A partir de ces prélèvements, une extraction sur colonne de silice permettait de recueillir l'ADN. Ensuite était réalisée la technique de PCR multiplex selon le protocole décrit (2) à partir des amorces BIOMED-2 suivantes : FR1, FR2, FR3, Kappa A et Kappa B devant une suspicion de prolifération B ; Gamma A, B et Beta A, B et C en cas de suspicion de prolifération T. L'analyse des résultats de la PCR pour les chaînes lourdes FR1, FR2, FR3 et pour les TCR Beta A, Beta B, Beta C, était toujours réalisée par *Genescanning* après migration par électrophorèse capillaire. Dans les autres cas, l'analyse se faisait par *Genescanning* ou par analyse des hétéroduplex après migration par électrophorèse sur gel d'acrylamide.

Avant 2011, les prélèvements étudiés à Paris suivaient un protocole différent pour le TCR Gamma. Des amorces différentes réparties en 3 tubes (Gamma A, B et C) développées au centre d'écologie cellulaire du Pr Davi à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière étaient utilisées et analysées par analyse des hétéroduplex. Après 2011, les tubes BIOMED-2 étaient utilisés.

II.4. Analyse statistique

Les analyses statistiques et les graphiques ont été réalisés avec R 3.2.3., les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les variables quantitatives par la médiane ainsi que le minimum et le maximum. Les données de survie étaient modélisées selon la méthode de Kaplan-Meier.



III. RESULTATS

III.1. Description de la population

Parmi les patients ayant bénéficié d'une biopsie nerveuse avec recherche de clonalité dans la démarche diagnostique, 14 neurolymphomatoses ont été diagnostiquées (8 à Paris et 6 à Limoges). 5 patients étaient suspects de lymphome mais n'ont pas été retenus devant soit la persistance d'un doute diagnostique, soit un manque de données. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Les patients étaient principalement des hommes (64%), avec un âge moyen de 67 ans. 43% des patients avaient un lymphome déjà connu :

- deux LLC en abstention thérapeutique,
- un lymphome T en cours de traitement par Chloraminophène,
- une maladie de Waldenström ayant déjà bénéficié de 3 lignes de traitement,
- un Lymphome primitif du SNC en rémission,
- un LNH B non classé de bas grade non traité (discussion entre lymphome folliculaire ou LLC).

Le délai moyen entre le diagnostic de la lymphopathie antérieure et le début des symptômes neurologiques était de 16,3 mois avec dans un cas la découverte concomitante du lymphome (LLC) et de la neuropathie. 57% des patients présentaient une gammopathie monoclonale : 3 IgG, 3 IgM, 2 doubles pics (IgG + IgM et IgG + IgA), la chaîne légère était lambda dans 3 cas, kappa dans 5 cas.

La neuropathie consistait en un tableau clinique de mononeuropathie multiple dans 4 cas (29%), un tableau de neuropathie sensitivo-motrice longueur-dépendant avec un ENMG en faveur d'une atteinte axonale dans 6 cas (43%), une polyradiculonévrite aiguë dans un cas (n°11), un tableau de polyradiculonévrite chronique dans 2 cas. Un cas (n°4) était représenté par une patiente présentant une neuropathie démyélinisante associée à une IgM kappa à activité anti-MAG dans le cadre d'une LLC en abstention thérapeutique dont l'évolution a été marquée par l'apparition d'une dysautonomie. La moitié des patients présentait un mode évolutif aigu ou subaigu, alors que l'autre moitié avait une neuropathie chronique. La présence de douleurs était très fréquente, avec des neuropathies douloureuses dans 79% des cas. La durée moyenne d'évolution de la neuropathie avant la réalisation d'une biopsie nerveuse était de 13,1 mois, s'étalant de 1 mois dans le cas d'une neuropathie axonale symétrique aiguë (n°3) à 52 mois chez un patient présentant une polyradiculonévrite chronique associée à une LLC connue (n°9). Le nerf prélevé était majoritairement le nerf musculo-cutané inférieur (57%) ou le nerf sural (36%). Le choix était guidé par les symptômes et l'ENMG mais aussi par les habitudes de service puisque la biopsie surale concerne uniquement les patients de Limoges, et la biopsie musculo-cutanée inférieure, les patients de Paris.



Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Nombre de patients	14
Age	66 [48 ; 91]
Sexe masculin	9 (64%)
Lymphome connu	6 (43%)
Gammapathie monoclonale	8 (57%)
Délai diagnostique lymphome (quand connu) - début neuropathie (mois)	8 [0 ; 44]
Neuropathie :	
- Axonale	10 (71%)
<i>dont Mononeuropathie Multiple</i>	4 (29%)
<i>dont Neuropathie Sensitivo-motrice</i>	6 (43%)
- Démyélinisante	4 (29%)
<i>dont Polyradiculonévrite Aiguë</i>	1 (7%)
<i>dont Polyradiculonévrite Chronique</i>	2 (14%)
Installation :	
- Aiguë	2 (14%)
- Subaiguë	5 (36%)
- Chronique	7 (50%)
Douleurs	11 (79%)
Délai médian début des symptômes – biopsie nerveuse (mois)	8 [1 ; 52]
Nerf prélevé :	
- Musculo-cutané inférieur	8 (57%)
- Sural	5 (36%)
- Radial	1 (7%)
Lymphome B	13 (93%)
- Lymphome B diffus à grandes cellules	3 (21%)
- LNH B non classé	3 (21%)
- LLC B	2 (14%)
- Maladie de Waldenström	2 (14%)
- Lymphome du manteau	1 (7%)
- Lymphome lymphocytaire	1 (7%)
- Lymphome de la zone marginale	1 (7%)
Lymphome T	1 (7%)

Variables qualitatives : pourcentage % ; Variables quantitatives : médiane [minimum, maximum]



III.2. Caractéristiques neuropathologiques

Les résultats des études neuropathologiques sont détaillés dans le tableau 2. Toutes les biopsies montraient des infiltrats pathologiques composés de cellules mononucléées. Le tableau constamment observé était une disposition épineurale de ces infiltrats, majoritairement périvasculaire sans destruction de la paroi des vaisseaux ni nécrose associée. Chez 2 patients, des lésions de vascularite nécrosante étaient observées comprenant une infiltration entourant, pénétrant et détruisant les vaisseaux de moyen calibre associée à une nécrose fibrinoïde. Ces infiltrats avaient tendance à diffuser dans les fascicules nerveux avec dans la moitié des cas une infiltration endoneurale, souvent en coulées le long des fibres nerveuses.

Dans tous les cas de lymphome B, l'étude immunohistochimique montrait des cellules marquées CD20+, prédominantes chez 10 patients (71%). Dans deux cas (14%), l'infiltrat était polymorphe comprenant des cellules respectivement CD3+, CD20+, CD68+ et dans un seul cas un marquage CD3+ majoritaire sur le CD20+. Dans les cas où un marquage Ki67 a été réalisé, il marquait des cellules lymphocytaires de grande taille d'allure pathologique au sein de l'infiltrat. Dans un cas de Lymphome B diffus à grandes cellules, presque 100% des cellules CD20+ étaient Ki67+.

Dans le cas de lymphome T, le marquage était exclusivement CD3+.

L'analyse du tissu nerveux retrouvait une perte axonale de degré variable, mais qui était sévère dans 57% des cas (8 cas). Dans 5 cas (36%), des signes de démyélinisation étaient objectivés comprenant les 4 cas de neuropathie démyélinisante. Ces signes consistaient en la présence de fibres hypomyélinisées pour le diamètre axonal ou d'une prolifération Schwannienne en bulbe d'oignon et dans un cas, la microscopie électronique montrait la présence de macrophages dont le cytoplasme contenait des débris myéliniques.

III.3. Résultats de clonalité

Chez 12 des 14 patients (86%), il était mis en évidence un caractère clonal de l'infiltrat pathologique observé. Ces 12 patients comprenaient 11 lymphomes B et un lymphome T (tableau 3).

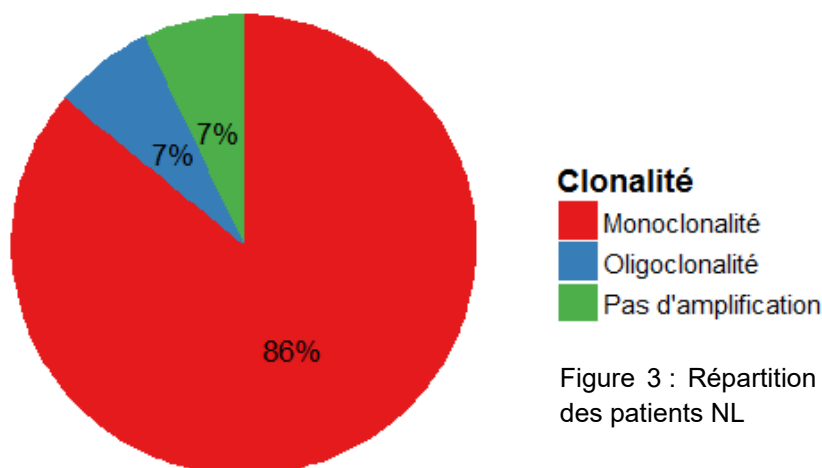


Figure 3 : Répartition des résultats de clonalité des patients NL



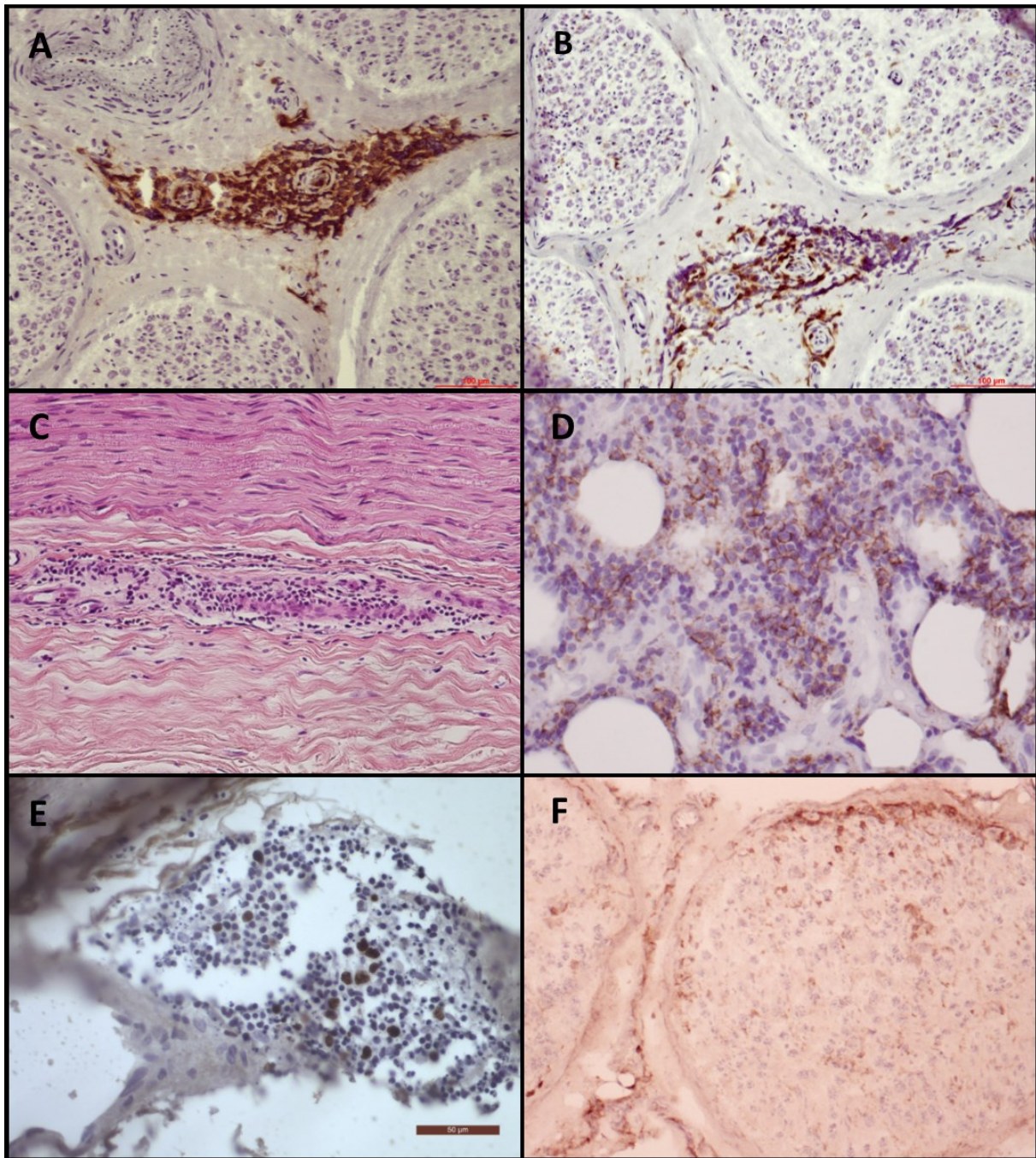


Figure 4 : Illustrations des résultats neuropathologiques

En A : coupe transversale montrant un infiltrat épineural péri-vasculaire majoritairement lymphocytaire B marqué par le CD20 chez le patient n°4. En B : Lymphocytes T (marquage CD3) relativement moins denses chez le même patient.

En C : coupe longitudinale, coloration hématoéosine montrant un infiltrat de cellules mononucléées chez le patient n°6.

En D : infiltrat épineural massif chez le patient n°7 composé majoritairement de cellules lymphocytaire B (marquage CD20).

En E : infiltrat mononucléé chez le patient n°1, marqué pour le Ki67, faiblement positif mais les cellules marquées sont de grandes cellules lymphocytaires.

En F : coupe transversale au niveau d'un fascicule montrant un infiltrat à la jonction périnèvre-endonèvre, marqué positivement pour le CD20 chez le patient n°7



Tableau 2 : Profils Histologiques

Patient	Age	Neuropathie	Infiltrat	Immunomarquage	Neuropathologie
1	72	NPax	épineural > endo- et péri-neural	CD 20+ prédominant < 1% Ki67 +	perte axonale sévère aiguë vascularite nécrosante des artères de moyen calibre
2	73	MNM	endo-, péri- et épineural, périvasculaire modéré	CD20+ prédominant	Perte axonale modérée, Rares fibres hypomyélinisées
3	71	NPax	endoneural > péri- et épineural périvasculaire	CD3+ > CD68+ > CD20+	perte axonale sévère, nombreuses fibres en dégénérescence
4	58	NPDém	épineural périvasculaire	CD20+ prédominant	perte axonale modérée, quelques fibres en voie de démyélinisation-remyélinisation
5	58	MNM	granulomes giganto-épithélioïdes surtout épineuraux	CD20+ prédominant	perte axonale sévère, vascularite nécrosante des artères de moyen calibre
6	91	NPax	épineural périvasculaire	CD3+, Ki67-	perte axonale modérée
7	67	NPax	épi-, péri- et endoneural	CD20+ prédominant κ+, < 10% Ki67+	perte axonale modérée, quelques fibres en dégénérescence quelques fibres hypomyélinisées
8	55	NPax	coulée endoneurale et épineural périvasculaire	CD20+ prédominant	perte axonale sévère
9	61	NPDém	épineural périvasculaire	CD20+ prédominant	perte axonale sévère, fibres en dégénérescence, démyélinisation-remyélinisation
10	85	NPax	épi- et péri-neural périvasculaire	CD20+ prédominant	perte axonale sévère
11	65	PRNA	épineural périvasculaire	CD20+ = CD3+	perte axonale sévère, quelques fibres en dégénérescence, nombreuses fibres hypomyélinisées et bulbes d'oignon
12	69	MNM	coulée endoneurale, péri- et épineural périvasculaire	CD20+ prédominant Ki67+ (non quantifié)	perte axonale sévère, fibres en dégénérescence
13	60	NPDém	épineural périvasculaire	CD20+ = CD3+ = CD68+	perte axonale légère, démyélinisation-remyélinisation, aspects de démyélinisation active
14	48	MNM	épineural périvasculaire et granulomes endoneuraux	CD20+ prédominant quasi 100% Ki 67+	perte axonale modérée, quelques fibres en dégénérescence

NPax : Neuropathie sensitivo-motrice axonale ; MNM : Mononeuropathie multiple ; NPDém : Neuropathie sensitivo-motrice Démyélinisante ; PRNA : Polyradiculonévrite Aiguë ; CD20+ : Lymphocytes B ; CD3+ : Lymphocytes T ; CD68+ : Macrophages ; Ki67+ : marqueur de prolifération cellulaire



Tableau 3 : Profils de clonalité

Patient	Type de Lymphome	Conclusion Clonalité	IgH FR1	IgH FR2	IgH FR3	Kappa A	Kappa B	Lambda	TCR Gamma A*	TCR Gamma B*	TCR Gamma C*	TCR Beta A	TCR Beta B	TCR Beta C
1	LL	Monoclonal B	-	+	+	+	+							
2	LM	Monoclonal B (nerf = sang)	+	+	+									
3	LNH B nc	Monoclonal B fond polyclonal	+	+	+	+ faible		poly	poly	poly	poly			
4	LLC	Monoclonal B	+	+	-	+	-							
5	LNH B nc	Monoclonal B	+	+	+	+ faible	+	+						
6	LT	Monoclonal T							+	poly		-	+ et poly	-
7	MW	Monoclonal B	-	+	+	+	-							
8	LBDGC	Oligoclonal T minoritaire	poly	poly	poly	poly	poly	poly	+ faible	poly	-			
9	LLC	Non amplifié	-	-	-	-	-							
10	LZM	Monoclonal B	+	+	+	+	poly	poly						
11	MW	Monoclonal B minoritaire	-	-	+	-	-	-	poly	poly	poly			
12	LBDGC	Monoclonal B fond polyclonal	-	-	+ faible	+	+	+						
13	LNH B nc	Monoclonal B (nerf=moelle)	+	poly	poly	+	+							
14	LBDGC	Monoclonal B	+	+	+									

LL : Lymphome Lymphocytaire ; LM : Lymphome du manteau ; LNH B nc : Lymphome Non Hodgkinien B non classé ; LT : Lymphome T ; LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique ; MW : Maladie de Waldenström ; LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules ; + : monoclonal ; - : absence d'amplification ; poly : polyclonal

* : tubes spécifiques du centre d'écologie cellulaire de La Pitié-Salpêtrière sauf cas n°6 (BIOMED-2)



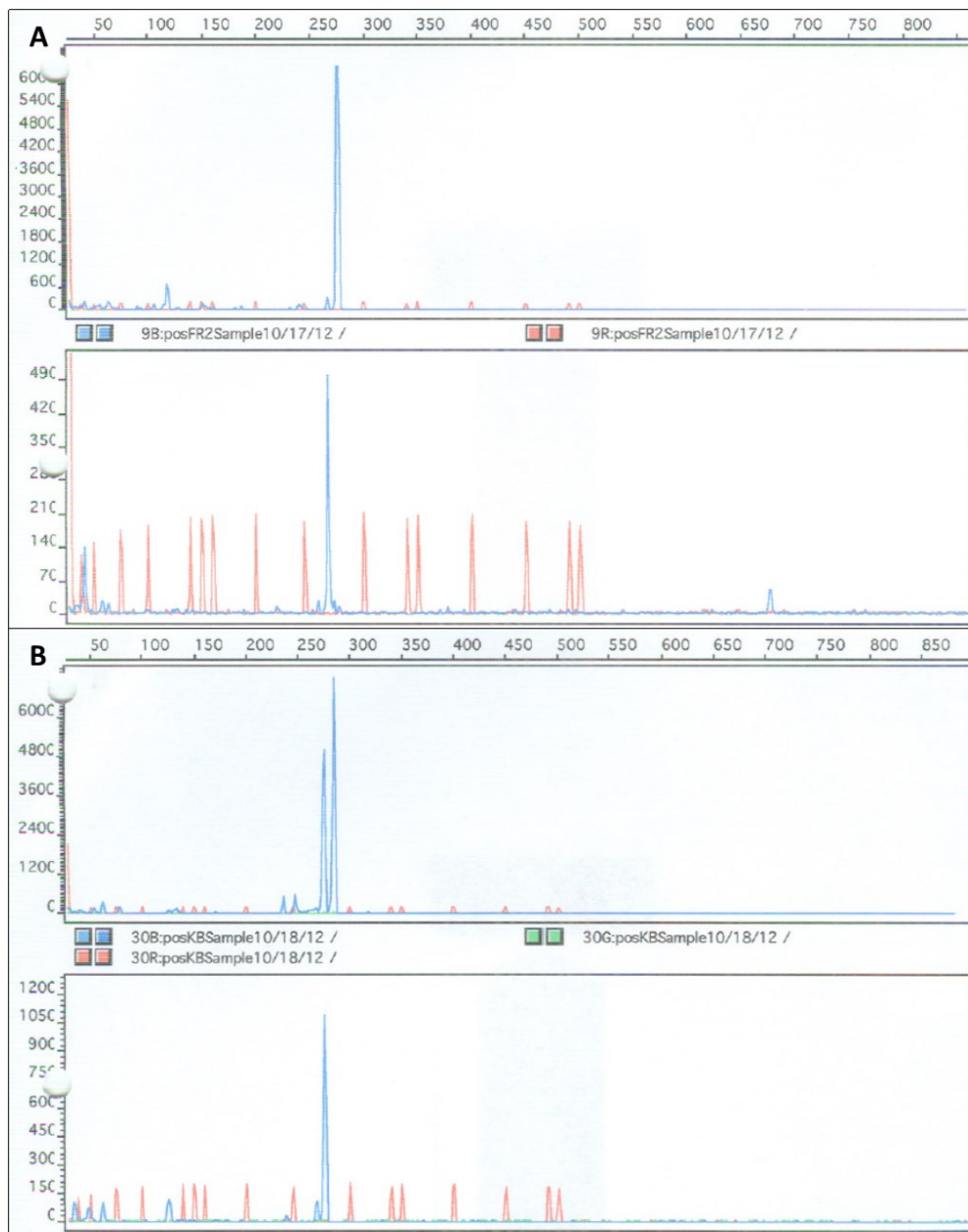


Figure 5 : Exemples de résultats monoclonaux chez le patient n°1.

Pour A et B, dans chaque cadre l'abscisse correspond à la taille en paires de bases et l'ordonnée à l'intensité de la fluorescence. Les pics bleus correspondent aux résultats de PCR, les pics rouges sont les marqueurs de taille sur l'axe des abscisses. Dans le graphique supérieur se trouve le contrôle positif, attestant de la réussite de la PCR et dans le cadre inférieur, le résultat du patient testé.

En A, PCR IgH FR2 : présence d'un pic isolé à 266 paires de bases.

En B, PCR Kappa A : présence d'un pic isolé à 276 paires de bases.



Dans 2 cas, la recherche de clonalité n'a pas été concluante. Le premier cas (n°8) était une patiente présentant de nombreux infiltrats en coulée endoneurale à la biopsie où les résultats de PCR étaient polyclonaux en B et notaient une oligoclonalité T. Le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules a été fait après relecture des lames par un anatomopathologiste hématologue qui concluait à la présence de grandes cellules anormales CD20+ en amas avec figures de mitoses et d'apoptose avec un Ki67 fortement marqué, Bcl6+, CD10-. Le second cas (n°9) était un patient présentant une LLC, où la biopsie trouvait un infiltrat lymphocytaire B majoritaire épineural périvasculaire. L'absence d'amplification à la PCR ne permettait pas de conclure, le diagnostic a été retenu sur des arguments histologiques seuls.

III.4. Autres examens

La ponction lombaire retrouvait une hyperprotéinorachie dans 58% des cas avec une protéinorachie moyenne de 0,69 g/L. Une hypercellularité était mise en évidence dans 33% des cas, mais ni l'examen cytologique standard, ni la cytométrie de flux ne trouvaient de cellules suspectes. Chez la patiente n°12 qui présentait une récurrence périphérique isolée de LPSNC à ce niveau, la ¹⁸F-FDG-PET retrouvait un hypermétabolisme de la racine S1 gauche ce qui coïncidait en IRM à un épaississement et un réhaussement de cette racine se prolongeant sur le nerf sciatique. Chez le patient n°11 qui présentait un tableau de polyradiculonévrite aiguë, l'IRM plexique lombaire montrait un épaississement bilatéral des troncs plexiques, et une IRM médullaire montrait un rehaussement leptoméningé chez la patiente n°8 qui présentait aussi une importante pléiocytose (125 éléments).

Chez les patients sans lymphopathie connue, la mise en évidence d'un lymphome systémique passait par les examens suivants. La réalisation d'un Cytométrie de Flux sur les cellules sanguines trouvait des anomalies dans 60% des cas où elle était réalisée. Elle était réalisée devant : la présence de lymphocytes atypiques ou une hyperlymphocytose ou une lymphopénie ou à titre systématique chez deux patients. Un examen médullaire était réalisé chez 6 de ses patients : deux myélogrammes et quatre biopsies ostéo-médullaires (BOM). L'examen était rentable dans 50% des cas. L'existence d'un syndrome tumoral profond à la TDM TAP était retrouvée chez quatre patients, associé à un hypermétabolisme chez deux patients en ¹⁸F-FDG-PET.



Tableau 4 : Examens complémentaires

• **Arguments pour une Neurolymphomatose**

Ponction Lombaire (n=12)

- Hyperprotéinorachie (>0,5 g/L)	7/12 (58%)
- Protéinorachie moyenne (± écart-type)	0,69 (± 0,38)
- Hypercellularité (>5/mm ³)	4/12 (33%)
- Cytologie anormale	0/12

Cytométrie de Flux du LCR anormale

0/3

¹⁸F-FDG-PET : Anomalies nerveuses

1/5 (20%)

IRM pathologique

3/7 (43%)

• **Arguments pour un Lymphome**

Patients sans antécédents de lymphome (n=8)

- Cytométrie de Flux sanguine pathologique	3/5 (60%)
- Myélogramme/Biopsie Ostéoméduleaire pathologique	3/6 (50%)
- TDM TAP pathologique	4/8 (50%)
- Biopsie ganglionnaire pathologique	1/2 (50%)
- ¹⁸ F-FDG-PET : syndrome tumoral	2/4 (50%)

Tableau 5 : Moyens diagnostiques déterminants pour le diagnostic et la caractérisation du lymphome chez les patients sans antécédents lymphomateux

Patient	Type de lymphome	Examen(s) diagnostique(s)
1	Lymphome lymphocytaire	BOM
2	Lymphome du manteau	Nerf histologie + CMF sang
3	LNH B non classé	Nerf clonalité
8	Lymphome B diffus à grandes cellules	Nerf histologie
10	Lymphome de la zone marginale	CMF sang
11	Maladie de Waldenström	Biopsie ganglionnaire
13	LNH B non classé	Nerf clonalité + Myélo clonalité
14	Lymphome B diffus à grandes cellules	Nerf histologie

LNH : Lymphome Non Hodgkinien ; CMF : Cytométrie de Flux ; BOM : Biopsie Ostéoméduleaire ; Myélo : Myélogramme



III.5. Traitement et Pronostic

Des données sur l'évolution après diagnostic de NL ont pu être recueillies chez 13 patients (tableau 6). La durée moyenne de suivi était de 25,9 mois. Un traitement immunomodulateur (IgIV ou corticoïdes) avait été utilisé chez 4 patients avant le diagnostic de NL. Dans aucun cas ce traitement n'avait entraîné d'amélioration durable. Le lymphome T a été traité par Chloraminophène, les lymphomes B l'ont été par différents régimes de chimiothérapie sauf dans deux cas où un traitement par corticoïdes seul a été utilisé, permettant une stabilisation de la symptomatologie mais non durable dans le cas n°3 et sans amélioration dans le cas n°5 où la NL a rapidement mené au décès. Dans le cas du patient n°11 présentant un tableau de polyradiculonévrite aiguë, la découverte du lymphome avait mené à une chimiothérapie suite à laquelle une bonne réponse hématologique était constatée alors que la neuropathie progressait en parallèle sur un mode chronique. La reprise d'un traitement immunomodulateur fut décidée (IgIV) mais le patient décéda peu après la seconde cure.

Une survie à long terme et une amélioration furent constatées uniquement chez les deux patients présentant une LLC responsable de NL. L'amélioration neurologique consistait en la disparition de la dysautonomie pour le patient n°4 et en une régression partielle des douleurs pour le patient n°9. Une stabilisation de la maladie neurologique et hématologique fut obtenue chez les deux patients diagnostiqués avec un Lymphome B diffus à grandes cellules grâce à un protocole R-CHOP (associé à des injections de Cytarabine IT pour le patient n°12). Cependant il n'y a pas eu de récupération neurologique après traitement. Dans 7 cas, l'évolution menait au décès, malgré une stabilisation neurologique chez le patient n°10. La médiane de survie dans cette population était de 19 mois (Figure 2).

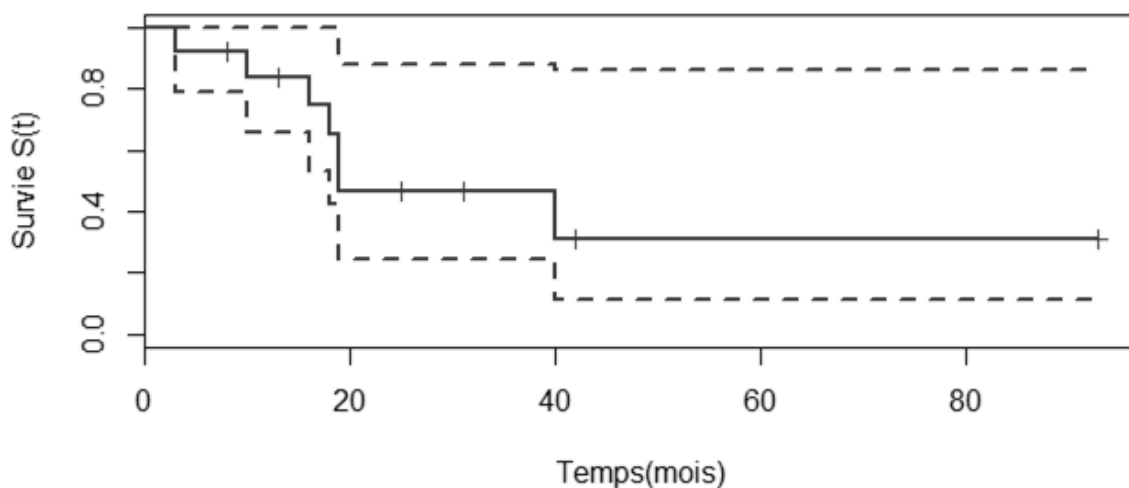


Figure 6 : Courbe de survie de la population NL



Tableau 6 : Traitement avant et après diagnostic de neurolymphomatose et évolution

Patient	Diagnostic	Traitement		Evolution neurologique / à long terme	Durée suivi (mois)
		Avant Diagnostic	Après diagnostic		
1	LL	Corticoïdes	F/Cyclo 1 cure, CHOP 4 cures, F/Cyclo/R 1 cure	Aggravation / décès	10
2	LM		Chloraminophène, F/Cyclo/R/MTX 6 cures	Aggravation / décès	16
3	LNH B non classé		Corticoïdes	Stabilité / décès	19
4	LLC		F/Cyclo/R 3 cures	Amélioration	93
5	LNH B non classé		Corticoïdes	Aggravation / décès	3
6	Lymphome T	Corticoïdes	Corticoïdes/Chloraminophène	Aggravation	13
7	MW		R-CHOP 6 cures, R/Len/DXM + CytalT 3 cures	Aggravation / décès	19
8	LBDGC		R CHOP/MTX 6 cures	Stabilité	31
9	LLC		F/Cyclo/R 6 cures	Amélioration	42
10	LZM		R/DXM/Cyclo 1 cure, R seul 4 cures	Stabilité / décès	40
11	MW	IgIV 1 cure	R/F 6 cures, Reprise IgIV 2 cures	Aggravation / décès	18
12	LBDGC		R-CHOP/MTX 6 cures + CytalT 10 cures	Stabilité	25
13	LNH B non classé	IgIV 3 cures	R 4 cures	Aggravation	8

F : Fludarabine ; Cyclo : Cyclophosphamide ; CHOP : Cyclophosphamide Hydroxyadriamycine Vincristine Prednisone ; R : Rituximab ; MTX : Methotrexate ; Len : Lenalidomide ; DXM : Dexaméthasone ; CytalT : Cytarabine intrathécale ; IgIV : Immunoglobulines IntraVeineuses
 LL : Lymphome lymphocytaire ; LM : Lymphome du manteau ; LNH : Lymphome Non Hodgkinien ; LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique ; MW : maladie de Waldenström ; LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules



III.6. Recherche de clonalité sur population sans neurolymphomatose

22 patients pour lesquels un autre diagnostic qu'une neurolymphomatose a été retenu, avaient bénéficié d'une recherche de clonalité sur biopsie de nerf. Pour 9 patients, un diagnostic de Polyneuropathie Inflammatoire Démyélinisante Chronique (PIDC) était retenu ; pour 12 patients, une vascularite était retenue (avec des cas de type périartérite noueuse, cryoglobulinémique, diabétique ou restreinte au SNP) ; pour un patient le diagnostic de syndrome paranéoplasique était retenu associé à des anticorps ant-Ma2.

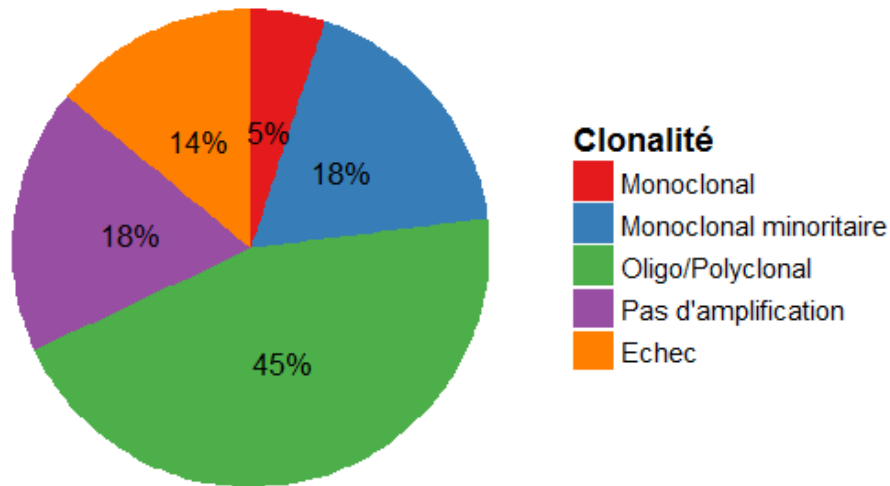


Figure 7 : Répartition des résultats de clonalité chez les patients sans Neurolymphomatose

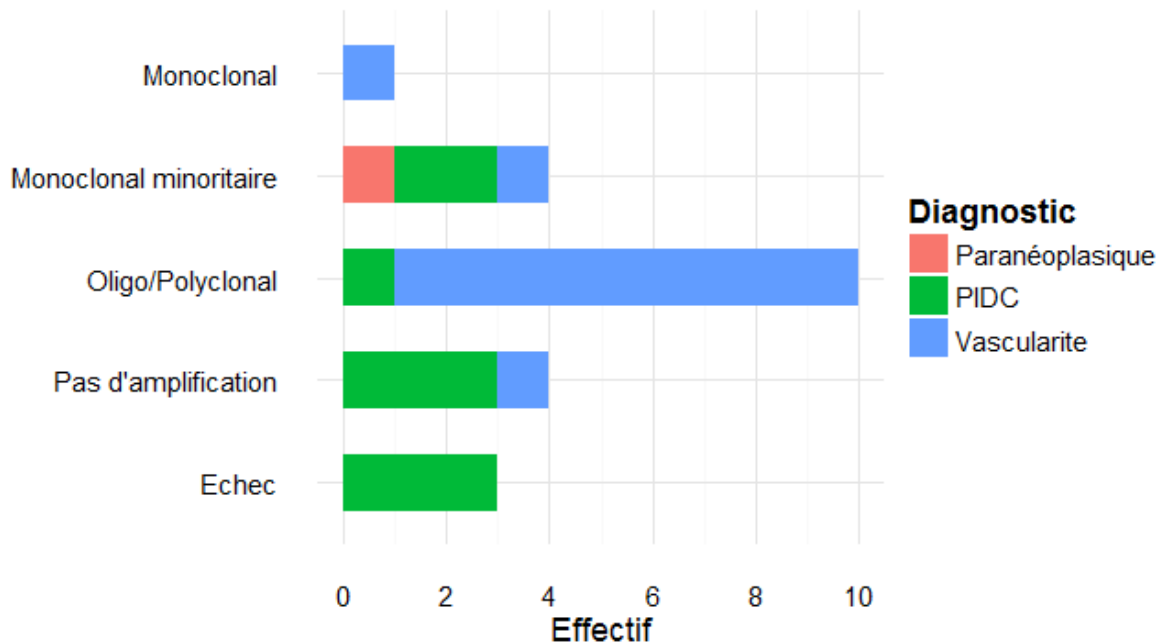


Figure 8 : Effectifs par diagnostic en fonction des résultats de clonalité



Un seul cas (5%) a démontré une clonalité franche sur les IgH FR1, FR2 et FR3 dans un contexte de vascularite cryoglobulinémique associée à une infection par le VHC (Virus de l'Hépatite C). 4 cas présentaient une population monoclonale minoritaire qui consistait en la présence de pics douteux ou de faible intensité. Les échecs correspondaient à un ADN de trop mauvaise qualité pour être amplifié en PCR chez 3 patients et dans 4 cas, la réalisation de la PCR ne montrait pas d'amplification.

A partir des résultats de ces deux populations (neurolymphomatose et contrôles), il était estimé une sensibilité de la recherche de clonalité sur biopsie de nerf de 86%, la spécificité était de 95%, la valeur prédictive positive de 92% et la valeur prédictive négative de 91%.



IV. DISCUSSION

Dans cette étude, 14 patients présentant une neuropathie suspecte de neurolymphomatose ont pu bénéficier d'une biopsie nerveuse avec étude des réarrangements des chaînes d'Ig ou du TCR après PCR multiples. Cette analyse a permis de prouver un infiltrat monoclonal dans 86% des cas de neurolymphomatose. Malgré son utilisation en pratique clinique, il n'existe pas d'études validant l'utilisation de cette technique dans l'infiltration du SNP.

A notre connaissance, il s'agit de la plus large série rapportant les résultats systématiques de la recherche de clonalité dans les neurolymphomatoses. Créange et al. (172) avaient rapportés 7 cas d'atteintes neuromusculaires associées à la LLC où une recherche de réarrangements de la chaîne lourde par amplification en PCR de la région CDRIII était réalisée en utilisant des amorces développées par Yamada et al. (176). Ils montraient la présence d'une population monoclonale dans les 7 cas qui comprenaient 4 cas d'atteinte musculaire, et 3 cas d'atteinte nerveuse (une polyradiculonévrite aiguë et 2 vascularites). Duchesne et al. (146) avaient rapportés, parmi 8 patients présentant une neuropathie associée à une hémopathie maligne latente, 5 cas de neurolymphomatose où cette technique de recherche de clonalité était utilisée ; certains font partie de la présente série. Viala et al. ont rapporté avoir utilisé cette technique avec des résultats positifs dans 3 cas sur 4 diagnostics de neurolymphomatoses dans leur série de neuropathies associées aux lymphomes, le quatrième cas était diagnostiqué sur l'évidence d'anomalies histologiques seules. Ces résultats étaient comparés aux recherches de clonalité dans le sang ou dans la moelle, avec les mêmes réarrangements mis en évidence (108). Dans une autre série de neuropathies associées à la maladie de Waldenström, Viala et al. avaient montré une infiltration nerveuse dans 2 cas, dans un cas mise en évidence par l'étude des réarrangements des chaînes d'immunoglobuline qui était similaire dans le nerf et dans la moelle (174).

L'intérêt de cette série est aussi le rapport de cas contrôles sans neurolymphomatose où la mise en évidence d'une monoclonalité franche n'a concerné qu'un seul cas (5%), montrant une spécificité importante de 95% de cette technique dans le diagnostic de neurolymphomatose, associée à une sensibilité de 86%. Ces chiffres sont cependant à interpréter à la lumière de l'effectif relativement faible de cette série. Créange et al. avaient publié 6 cas contrôles sans monoclonalité à partir de biopsies musculaires de dermatomyosite et polymyosite (172). Dans notre série, pour 4 cas contrôles et 1 cas diagnostiqué NL, un caractère monoclonal minoritaire a été mis en évidence. Il s'agit de cas où un pic est mis en évidence mais apparaît de petite taille ou douteux dans un fond polyclonal ou isolé sur un seul tube. Ces cas sont difficiles à conclure et l'interprétation nécessite le retour au contexte clinique et aux autres examens complémentaires : par exemple dans le cas NL (n°11), le résultat histologique positif d'une biopsie ganglionnaire. La petite taille des infiltrats dans le nerf peut être un facteur amenant à ce type de conclusion. En effet, des infiltrats réactionnels non tumoraux en faibles quantités peuvent apparaître comme « pseudoclonaux » après amplification (177). Langerak et al. (170) avaient testé les amorces BIOMED-2 dans des populations réactionnelles et retrouvaient dans 15% des cas ce caractère pseudoclonal en particulier en T qu'ils pensaient être « probablement



polyclonal ». Dans 10% des cas, un résultat clairement clonal était mis en évidence, et c'est la revue des résultats par des experts internationaux qui avait permis de conclure : dans deux cas à un clone lié à un lymphome passé inaperçu en histologie, dans les autres cas à un clone lié à la présence d'un centre germinal ou d'une prolifération T cutanée bénigne par exemple, certains cas restaient malgré tout douteux. Un contact entre biologistes moléculaires et pathologistes est fondamental dans ces cas pour arriver à une conclusion. Ces infiltrats réactionnels peuvent être associés aux cellules tumorales et les masquer ce qu'illustre le cas n°5 où d'importants granulomes étaient mis en évidence en histologie standard avec des lésions de vascularite nécrosante. Ils étaient composés majoritairement de lymphocytes B en immunohistochimie, cependant l'étude histologique plus poussée ne retenait pas d'anomalies en faveur de cellules lymphomateuses et qualifiait cet infiltrat de réactionnel, la recherche de clonalité a alors été déterminante.

Dans deux cas, la recherche de clonalité n'a pas pu prouver le caractère clonal de l'infiltrat. Le cas n°9, présentant une LLC, n'a pas montré d'amplification malgré la présence de signes de bonne qualité de l'ADN extrait. Le caractère multifocal et en faible quantité de l'infiltrat peut être évoqué pour expliquer cet échec. Dans le cas n°8, présentant un Lymphome B diffus à grandes cellules, l'importance de l'infiltrat réactionnel peut là-aussi être évoquée pour expliquer le caractère polyclonal B et oligoclonal T des résultats de la PCR.

Malgré l'apport de cette technique, le diagnostic de NL est souvent difficile ce qu'illustrent quelques cas non retenus dans cette série. Parmi eux, nous pouvons citer une patiente de 50 ans qui a présenté un tableau d'atteinte multiple des nerfs crâniens puis de mononeuropathie multiple aux quatre membres avec à l'IRM des aspects de rehaussements méningés mais aussi de certains nerfs crâniens et de la queue de cheval. Les ponctions lombaires montraient une franche hyperprotéinorachie avec une hypercellularité composée essentiellement de lymphocytes T sans atypies retrouvées. Les examens sanguins trouvaient aussi une hyperlymphocytose T sans atypies. Deux biopsies nerveuses furent réalisées (musculo-cutané inférieur et racine) qui trouvaient des lymphocytes T infiltrant les espaces épineuraux. La recherche de clonalité ne mettait en évidence qu'une amplification polyclonale aussi bien pour les marqueurs B que T. Malgré un bilan étiologique exhaustif et répété, le caractère rapidement évolutif mena au décès avant l'obtention d'une preuve diagnostique. Un autre cas était celui d'un homme de 48 ans qui a présenté un tableau rapidement évolutif d'atteinte sensitivo-motrice des membres inférieurs associée à des troubles vésico-sphinctériens, ayant mené à une paraparésie flasque. Une hyperprotéinorachie sans cellules tumorales était démontrée, un bilan étiologique large ne retrouvait pas de cause nette. La biopsie nerveuse montrait un infiltrat de possible caractère clonal B et le patient a été traité pour une forte suspicion de lymphome intravasculaire sans preuve histologique nette.

Plusieurs travaux ont évalué cette technique de recherche de clonalité sur le LCR afin de mettre en évidence une dissémination méningée d'un lymphome. Elle avait été rapportée dans une seule série de NL : Grisariu et al. (137) avaient trouvé 12 cas où cette technique avait été réalisée soit 24% des cas rapportés, positive dans seulement 33% des cas alors que la cytologie montrait des cellules anormales dans 40% des cas. Levin et al. (139) présentaient une série de 5 patients avec un lymphome T primitif du système nerveux avec envahissement méningé ou neurolymphomatose. Tous les LCR avaient été testés pour une



recherche de clonalité et dans un seul cas, une monoclonalité T fut prouvée sur le LCR. Il est intéressant de constater que la cytologie standard dans ce cas n'avait pas retrouvé de cellules lymphomateuses, montrant l'intérêt de cet examen en complément des techniques habituelles pour apporter un argument pour le lymphome, qui a poussé dans ce cas à la réalisation d'une biopsie méningée qui confirmait le diagnostic.

Dans le cas de LPSNC, Baehring et al. (156) avaient évalué la cytologie, la cytométrie de flux et l'étude du réarrangement de la chaîne lourde d'immunoglobuline à partir du LCR dans le diagnostic de dissémination méningée. Celle-ci était définie par la concordance d'arguments cliniques, d'imagerie et d'histologie. Ils comparaient ces résultats à des cas de lymphomes sans dissémination méningée et à d'autres pathologies neurologiques. Un réarrangement monoclonal était démontré dans 7 des 11 cas d'envahissement méningé du lymphome et ils calculaient une sensibilité de 58% pour une spécificité de 85%. Fischer et al. (75) comparaient la cytologie standard à la recherche de clonalité dans les LPSNC uniquement. Ils retrouvaient une dissémination méningée en cytologie dans 16% des cas, monoclonale en PCR dans 32% de ces disséminations. La PCR était positive dans 9,5% des cas avec cytologie négative, montrant un taux important de résultats discordants. Dans ces deux études, il était conclu à un intérêt de l'étude des réarrangements des chaînes lourdes d'Ig en complément des autres techniques d'analyse du LCR, et de la clinique.

Outre la description systématique des résultats de clonalité, cette série rapporte la description neuropathologique des NL. Le tableau était majoritairement celui d'une infiltration épineurale périvasculaire qui diffusait parfois en endoneural où elle était souvent disposée en coulées le long des fibres nerveuses. Ces résultats concordent avec de nombreuses descriptions histologiques de NL. On retrouve dans la littérature le plus fréquemment un infiltrat épineural, périvasculaire, parfois envahissant la paroi des vaisseaux sans les détruire et sans nécrose, cet infiltrat diffuse parfois en péri- et endoneural. La mise en évidence du caractère lymphomateux de ces cellules est souvent basée sur l'aspect histologique anormal des cellules infiltratives, où l'immunomarquage montre majoritairement des cellules B (CD20+) infiltrant le nerf ce qui est atypique dans les infiltrats inflammatoires. Les lésions nerveuses sous-jacentes sont le plus souvent axonales ou mixtes (178) (179) (180) (181) (182) (183) (172) (184) (144) (173) (108) (141) (142) (185) (109). Dans notre série l'histologie seule a été contributive au diagnostic dans 3 cas dont 2 cas de Lymphomes B diffus à Grandes Cellules (n° 8 et 14) où les anomalies histologiques étaient marquées avec des cellules CD20+ anormalement grandes, présentant de nombreuses figures de mitoses et marquées par le Ki67. Le dernier cas, un lymphome du manteau (n°2), a nécessité des immunomarquages complémentaires réalisés par un pathologiste davantage spécialisé dans les lymphoproliférations.

Les tableaux clinico-électriques retrouvés ici étaient majoritairement à type de neuropathie sensitivo-motrice longueur-dépendante douloureuse dont l'installation était principalement subaiguë ou chronique, ce qui est concordant avec les descriptions de Baehring et Batchelor (140). La difficulté diagnostique passe par ce spectre clinique et électrique hétérogène que peut présenter la NL avec des tableaux aussi bien aigus que chronique et des neuropathiques aussi bien axonales que démyélinisantes. Dans ce dernier cas, la difficulté est majeure et la biopsie nerveuse est fondamentale pour distinguer une polyradiculonévrite idiopathique d'un envahissement lymphomateux. Cette entité était



représentée dans la série de 2003 ((136) avec quelques patients présentant une évolution assez longue avant diagnostic, et il se posait la question d'un potentiel clone B initialement auto-réactif dégénéralant vers une lymphoprolifération.

Comme attendu, le lymphome identifié est très majoritairement B mais contrairement aux principales séries, on ne note pas une grande majorité de Lymphomes B diffus à grandes cellules, qui représentent 21% de nos cas. Devant l'utilisation majoritaire de l'histologie seule pour l'identification des cellules lymphomateuses dans la plupart des cas rapportés dans la littérature comme nous l'avons vu un peu plus haut, on peut se poser la question d'une sur-représentation de ce type histologique dans la littérature. En effet, sur nos 3 cas de Lymphomes B diffus à grandes cellules, 2 ont pu être diagnostiqués devant la présence de ces grandes cellules atypiques à l'examen histologique standard. Le caractère pathologique de lymphocytes de plus petite taille dans d'autres types histologiques est possiblement plus difficile à mettre en évidence. La restriction de cette étude aux cas diagnostiqués sur biopsie nerveuse induit aussi un biais de sélection, éliminant les cas où l'étude du LCR est contributive et participe potentiellement à cette différence avec les travaux antérieurs.

Les mécanismes amenant à l'atteinte du système nerveux périphérique sont probablement variables. Comme pour d'autres disséminations extra-nodales de lymphomes systémiques, les cellules lymphomateuses conservent les comportements physiologiques lymphocytaires de migration et recirculation (186). Certaines molécules d'adhésion et certains récepteurs aux chimiokines ont été associés à différents types de lymphomes et différents sites de dissémination, mais n'ont pas été identifiés spécifiquement dans la NL. D'autres cas de lymphomes apparaissent restreints au SNP, Kuntzer et al. (150), rapportaient un tableau de mononeuropathie multiple atteignant les nerfs crâniens s'étant diffusé progressivement aux quatre membres. En autopsie, ils montraient une infiltration surtout endoneurale des nerfs examinés. L'intérêt de ce travail était la mise en évidence d'une part de l'absence de ganglions ou d'autres organes atteints et la présence d'une délimitation très nette à la jonction myéline périphérique / myéline centrale, cette dernière étant épargnée par l'infiltration, traduisant une probable entité restreinte au SNP. Enfin, on note comme dans le cas n°12, la possibilité d'une dissémination à partir d'un lymphome primitif du SNC. Ce cas précis a été décrit plus en détail récemment (187), mais d'autres cas ont été décrits dans la littérature (188) et un mécanisme de diffusion restant restreint au système nerveux peut être évoqué.

La médiane de survie dans notre travail était de 19 mois, légèrement meilleure que dans les séries rapportées. Grisariu et al. (137) trouvaient une médiane de survie de 10 mois avec en analyse en sous-groupe une médiane de 20 mois pour les NL primitives alors qu'elle était de 8 mois pour les atteintes secondaires. Kamiya-Matsuoka et al. (189) trouvaient dans leur série de 6 patients une médiane de survie de 15 mois. La survie et la réponse au traitement étaient bien meilleures pour les LLC par rapport aux autres types de lymphomes ce qui correspondait aussi à des neuropathies d'évolution chronique.



Devant la difficulté à obtenir une preuve histologique d'infiltration nerveuse du lymphome, l'identification de biomarqueurs diagnostiques est devenue un axe de recherche important. Du fait de la faible incidence de la neurolymphomatose, il n'existe que peu de travaux ayant évalué ces potentiels marqueurs dans ce contexte. On peut citer Tomita et al. (109) qui s'étaient intéressés au dosage de l'IL-2R soluble dans le sang dans leur série de neuropathies liées au lymphome. Ils avaient trouvé une augmentation de ce marqueur dans 71% des neuropathies rapportées, aussi bien dans des cas de NL que de neuropathies d'autres origines sans infiltration (PIDC, Vascularite, ...). Cette molécule est la forme soluble de la sous-unité α du récepteur à l'IL-2, qui est retrouvée augmentée dans les lymphoproliférations (190). Une revue rétrospective a testé l'intérêt de cette molécule dans le diagnostic de Lymphome primitif du SNC (191). Ils trouvaient une augmentation de l'IL-2R soluble plus importante dans ces tumeurs mais la différence avec d'autres causes de lésions cérébrales n'était pas significative.

D'autres marqueurs ont été testés dans les atteintes neurologiques centrales des lymphomes, en particulier dans le lymphome primitif du SNC.

L'IL-10, une cytokine ayant un rôle de facteur de croissance dans la lymphomagenèse B, a été étudiée dans le LCR pour le diagnostic et le suivi des LPSNC (192). L'élévation de ce marqueur au-dessus du seuil de 4 pg/mL a montré une sensibilité de 88% et une spécificité de 89% pour distinguer les lymphomes primitifs du SNC d'autres maladies neurologiques centrales (193), et même respectivement 95% et 100% avec un seuil de 3pg/mL dans une autre étude (194). Ce marqueur pouvait être élevé même en l'absence de mise en évidence de cellules pathologiques dans le LCR, apportant un argument complémentaire pour suspecter un lymphome. Un intérêt pronostic était suggéré, des taux très élevés étant associés à une mortalité plus importante.

Les micro-ARNs sont de courtes séquences d'ARN simple brin non codantes qui régulent l'expression génique en interagissant avec l'ARN messager. La détection par RT-PCR (Reverse Transcriptase – PCR) de certains de ces micro-ARNs est associée à certaines tumeurs et peut servir comme marqueur diagnostique. Dans les LPSNC, la mise en évidence dans le LCR de 3 micro-ARNs différents semble pouvoir distinguer cette tumeur d'autres atteintes neurologiques centrales avec une sensibilité de 95,7% et une spécificité de 96,7% (195). Ces résultats ont été confirmés sur une série plus large et un intérêt dans le suivi et le dépistage des rechutes a été suggéré (196).

La maladie de Waldenström est une cause importante de neuropathies qui peuvent être très différentes (anti-MAG, amylose, ...). Le spectre de ces neuropathies comprend l'infiltration du SNP (174). Dans cette lymphoprolifération, la mutation MYD88 L265P a été identifiée à partir de prélèvements sanguins chez plus de 90% des patients (197). La recherche de cette mutation peut aider à différencier ce diagnostic des lymphomes de la zone marginale, LLC ou myélomes (197). Une étude prospective a retrouvé cette mutation dans le LCR par PCR quantitative chez 3 patients présentant un syndrome de Bing-Neel, suggérant l'utilité de sa recherche dans les atteintes neurologiques de la maladie de Waldenström (198). Dans notre travail, cette mutation a été identifiée à partir de l'ADN extrait du fragment de nerf chez un patient (n°7), apportant un argument supplémentaire en faveur de l'infiltration lymphomateuse.



V. CONCLUSION

Notre étude montre que la recherche de clonalité par l'étude des réarrangements des chaînes d'immunoglobulines et du TCR après amplification par PCR multiple est un bon moyen diagnostique pour la mise en évidence d'une neurolymphomatose à partir d'un fragment issu de biopsie nerveuse. Elle permet aussi de préciser le spectre des anomalies retrouvées en histologie standard sur biopsie nerveuse, devant faire évoquer une neurolymphomatose. Ces éléments ont une importance capitale pour la reconnaissance rapide de cette entité devant le pronostic restant sombre malgré les avancées thérapeutiques.

Une étude prospective serait la plus à même de démontrer l'intérêt de cette technique mais semble difficilement réalisable en pratique devant la faible incidence de ce type de neuropathies.

Malgré le développement de techniques moins invasives, d'imagerie, de biologie à partir du LCR, la biopsie nerveuse garde une place importante dans la distinction de ces neuropathies au sein du spectre hétérogène des neuropathies associées aux lymphomes.



Références bibliographiques

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
2. van Dongen JJM, Langerak AW, Brüggemann M, Evans P a. S, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. déc 2003;17(12):2257-317.
3. Roth DB. V(D)J Recombination: Mechanism, Errors, and Fidelity. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 21 nov 2014 [cité 1 sept 2016];2(6). Disponible sur: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.MDN A3-0041-2014>
4. Lenz G, Staudt LM. Aggressive Lymphomas. *New England Journal of Medicine*. 15 avr 2010;362(15):1417-29.
5. Hodgkin. On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans*. 1832;17:68-114.
6. Küppers R, Engert A, Hansmann M-L. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest*. 1 oct 2012;122(10):3439-47.
7. Hodgkin Lymphoma - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
8. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 28 avr 2015;112(9):1575-84.
9. Monnereau A, Remontet L, Maynadie M, Binder Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 : hémopathies malignes [Internet]. 2013. 88 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11741
10. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 1 janv 2011;58(1):4-14.
11. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *The Lancet*. 7 sept 2012;380(9844):836-47.
12. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 15 mars 1993;71(6):2062-71.
13. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 15 janv 2008;111(2):504-16.
14. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 1 juin 2016;91(4):434-42.



15. HMRN - QuickStats [Internet]. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: <https://www.hmrn.org/statistics/quick>
16. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 7 sept 2012;380(9844):848-57.
17. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 1 janv 2007;120(S12):1-39.
18. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma by Subtype. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 avr 2006;98(1):51-60.
19. Gurney KA, Cartwright RA. Increasing incidence and descriptive epidemiology of extranodal non-Hodgkin lymphoma in parts of England and Wales. *Hematol J*. 2002;3(2):95-104.
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-67.
21. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 30 sept 1993;329(14):987-94.
22. Ghilmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 3 janv 2013;24(3):561-76.
23. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 4 janv 2013;24(4):857-77.
24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, 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*. 20 sept 2014;32(27):3048-58.
25. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer*. 15 mai 2013;132(10):2378-87.
26. Grimm S, Chamberlain M. Hodgkin's Lymphoma: A Review of Neurologic Complications. *Adv Hematol* [Internet]. 2011 [cité 4 sept 2016];2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957132/>
27. Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2006;1(4):214-9.
28. Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, Hottinger AF, Preusser M, Rudà R, et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients:



- guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *The Lancet Oncology*. juill 2015;16(7):e322-32.
29. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 25 oct 2011;105(9):1414-8.
 30. Deckert M, Montesinos-Rongen M, Brunn A, Siebert R. Systems biology of primary CNS lymphoma: from genetic aberrations to modeling in mice. *Acta Neuropathol*. 16 nov 2013;127(2):175-88.
 31. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical Features and Diagnosis of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. août 2005;19(4):689-703.
 32. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H, Althaus A, Pels H, Linnebank M, et al. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology*. 12 avr 2005;64(7):1184-8.
 33. Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K. Prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central. *Revue Neurologique*. oct 2011;167(10):721-8.
 34. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, Cohen VML, Amin SZ, Plowman PN, et al. Primary intraocular lymphoma. *Survey of Ophthalmology*. sept 2014;59(5):503-16.
 35. Flanagan EP, O'Neill BP, Porter AB, Lanzino G, Haberman TM, Keegan BM. Primary intramedullary spinal cord lymphoma. *Neurology*. 23 août 2011;77(8):784-91.
 36. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson E-M. Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 6 janv 2011;32(6):984-92.
 37. Mansour A, Qandeel M, Abdel-Razeq H, Abu Ali HA. MR imaging features of intracranial primary CNS lymphoma in immune competent patients. *Cancer Imaging*. 7 mai 2014;14(1):22.
 38. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. *JCO*. 8 janv 2005;23(22):5034-43.
 39. Önder E, Arıkök AT, Önder S, Han Ü, Sorar M, Kertmen H, et al. Corticosteroid pre-treated primary CNS lymphoma: a detailed analysis of stereotactic biopsy findings and consideration of interobserver variability. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 juill 2015;8(7):7798-808.
 40. Bromberg JEC, Breems DA, Kraan J, Bikker G, van der Holt B, Smitt PS, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology*. 15 mai 2007;68(20):1674-9.
 41. Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *JCO*. 15 janv 2003;21(2):266-72.



42. Norden AD, Drappatz J, Wen PY, Claus EB. Survival among patients with primary central nervous system lymphoma, 1973–2004. *J Neurooncol.* 17 juin 2010;101(3):487-93.
43. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *The Lancet.* 6 nov 2009;374(9700):1512-20.
44. Bergner N, Monsef I, Illerhaus G, Engert A, Skoetz N. Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD009355.
45. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *The Lancet Haematology.* juin 2015;2(6):e251-9.
46. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *The Lancet Haematology.* mai 2016;3(5):e217-27.
47. Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G, Ferreri AJM, Rubenstein J, Batchelor TT. The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma. *Blood.* 7 juill 2016;128(1):32-6.
48. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology.* nov 2010;11(11):1036-47.
49. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 20 mai 2008;26(15):2512-8.
50. Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, Ghesquières H, Chinot O, Taillandier L, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. *Neuro Oncol.* 9 janv 2016;18(9):1297-303.
51. González-Aguilar A, Soto-Hernández JL. The management of primary central nervous system lymphoma related to AIDS in the HAART era. *Curr Opin Oncol.* nov 2011;23(6):648-53.
52. Haldorsen IS, Kråkenes J, Goplen AK, Dunlop O, Mella O, Espeland A. AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a Norwegian national survey 1989-2003. *BMC Cancer.* 2008;8:225.
53. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, Jagadeesh D, Smith SM, Morschhauser F, et al. Primary CNS Posttransplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): An International Report of 84 Cases in the Modern Era. *American Journal of Transplantation.* 1 juin 2013;13(6):1512-22.



54. Kleinschmidt-DeMasters BK, Damek DM, Lillehei KO, Dogan A, Giannini C. Epstein Barr virus-associated primary CNS lymphomas in elderly patients on immunosuppressive medications. *J Neuropathol Exp Neurol.* nov 2008;67(11):1103-11.
55. Sugita Y, Muta H, Ohshima K, Morioka M, Tsukamoto Y, Takahashi H, et al. Primary central nervous system lymphomas and related diseases: Pathological characteristics and discussion of the differential diagnosis. *Neuropathology.* 1 août 2016;36(4):313-24.
56. Soussain C, Houillier C, Choquet S, Hoang-Xuan K. Actualités des lymphomes cérébraux primitifs (LCP). *Bulletin du Cancer.* mars 2014;101(3):314-24.
57. Giannini C, Dogan A, Salomao DR. CNS Lymphoma: A Practical Diagnostic Approach. [Review]. *Journal of Neuropathology.* juin 2014;73(6):478-94.
58. Bayraktar S, Stefanovic A, Montague N, Davis J, Murray T, Lossos IS. Central nervous system manifestations of marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 4 mai 2010;89(10):1003-9.
59. Jahnke K, Korfel A, O'Neill BP, Blay J-Y, Abrey LE, Martus P, et al. International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol.* 1 mai 2006;59(5):755-62.
60. Hayabuchi N, Shibamoto Y, Onizuka Y. Primary central nervous system lymphoma in japan: a nationwide survey. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* mai 1999;44(2):265-72.
61. Shenkier TN, Blay J-Y, O'Neill BP, Poortmans P, Thiel E, Jahnke K, et al. Primary CNS Lymphoma of T-Cell Origin: A Descriptive Analysis From the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group. *JCO.* 4 janv 2005;23(10):2233-9.
62. Lim T, Kim SJ, Kim K, Lee J-I, Lim DH, Lee DJ, et al. Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes. *Ann Hematol.* déc 2011;90(12):1391-8.
63. Re D, Fuchs M, Schober T, Engert A, Diehl V. CNS Involvement in Hodgkin's Lymphoma. *JCO.* 20 juill 2007;25(21):3182-3182.
64. Cheah CY, Bröckelmann PJ, Chihara D, Moskowitz AJ, Engert A, Jerkeman M, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement: An international multicenter collaboration. *Am J Hematol.* 1 sept 2016;91(9):894-9.
65. Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, Ferreri AJM, Lister A, Montoto S, et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood.* 1 sept 2008;112(5):1658-61.
66. Kresak JL, Nguyen J, Wong K, Davis R. Primary Hodgkin lymphoma of the central nervous system: Two case reports and review of the literature. *Neuropathology.* 1 déc 2013;33(6):658-62.
67. Ferreri AJM, Assanelli A, Crocchiolo R, Ciceri F. Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. *Hematol Oncol.* 1 juin 2009;27(2):61-70.



68. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, Skovlund E, Lote K, Holte H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. *Ann Oncol.* 7 janv 2002;13(7):1099-107.
69. Ferreri AJM. Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. *The Lancet Oncology.* avr 2014;15(4):e159-69.
70. Cheah CY, Seymour JF. Central Nervous System Prophylaxis in Non-Hodgkin Lymphoma: Who, What, and When? *Curr Oncol Rep.* 28 avr 2015;17(6):25.
71. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 9 sept 2014;111(6):1072-9.
72. Ferreri AJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* mars 2015;168(5):654-62.
73. González-Barca E, Canales M, Salar A, Ferreiro-Martínez JJ, Ferrer-Bordes S, García-Marco JA, et al. Central nervous system prophylaxis with intrathecal liposomal cytarabine in a subset of high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving first line systemic therapy in a prospective trial. *Annals of Hematology.* 2016;95:893.
74. Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *The Lancet Oncology.* sept 2009;10(9):895-902.
75. Fischer L, Martus P, Weller M, Klasen HA, Rohden B, Roth A, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: Prospective evaluation of 282 patients. *Neurology.* 30 sept 2008;71(14):1102-8.
76. Korfel A, Weller M, Martus P, Roth P, Klasen HA, Roeth A, et al. Prognostic impact of meningeal dissemination in primary CNS lymphoma (PCNSL): experience from the G-PCNSL-SG1 trial. *Ann Oncol.* 9 janv 2012;23(9):2374-80.
77. Taylor JW, Flanagan EP, O'Neill BP, Siegal T, Omuro A, DeAngelis L, et al. Primary leptomeningeal lymphoma. *Neurology.* 5 nov 2013;81(19):1690-6.
78. Simon L, Fitsiori A, Lemal R, Dupuis J, Carpentier B, Boudin L, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenstrom macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica.* 1 déc 2015;100(12):1587-94.
79. Tang Y, Yang X, Xiao J, Liu K, Yan W, Song D, et al. Clinical outcomes of treatment for spinal cord compression due to primary non-Hodgkin lymphoma. *The Spine Journal.* juin 2013;13(6):641-50.
80. Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller RC, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: Patients' profile, outcome, and prognostic factors: A multicenter Rare Cancer Network study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 1 juill 2006;65(3):817-23.



81. Fleury I, Amorim S, Mounier N, Coiffier B, Dupuis J, Tilly H, et al. Management and prognosis of 66 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma presenting with initial spinal cord compression: a French retrospective multicenter study. *Leukemia & Lymphoma*. 3 juill 2015;56(7):2025-31.
82. Abu-Bonsrah N, Boah AO, Goodwin CR, Larman T, Crane GM, Sciubba DM. Epidural spinal compression as an initial presentation of Hodgkin lymphoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. avr 2016;26:166-8.
83. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 8 janv 2004;75(8):1135-40.
84. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*. 1 juill 2006;13(7):682-90.
85. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. janv 2011;18(1):19-e3.
86. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 22 mai 2014;123(21):3230-8.
87. Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*. 22 févr 2011;76(8):705-10.
88. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sanchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*. 28 janv 2003;60(2):230-4.
89. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 1 juill 2000;123(7):1481-94.
90. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine J-C, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 1 nov 2011;77(18):1698-701.
91. Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau JO, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*. 2 avr 2013;80(14):1349-50.
92. Le Guennec L, Roos-Weil D, Mokhtari K, Chauvet D, Psimaras D, Reiner P, et al. Granulomatous angiitis of the CNS revealing a Hodgkin lymphoma. *Neurology*. 15 janv 2013;80(3):323-4.
93. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon J-J, Psimaras D, Delattre J-Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *The Lancet*. 13 nov 2009;374(9701):1639-51.
94. Powell C, Guerrero D, Sardell S, Cumins S, Wharram B, Traish D, et al. Somnolence syndrome in patients receiving radical radiotherapy for primary brain tumours: A prospective study. *Radiotherapy and Oncology*. juill 2011;100(1):131-6.



95. Doolittle ND, Korfel A, Lubow MA, Schorb E, Schlegel U, Rogowski S, et al. Long-term cognitive function, neuroimaging, and quality of life in primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2 juill 2013;81(1):84-92.
96. Correa DD, Shi W, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro AM, Deutsch MB, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol*. janv 2012;14(1):101-8.
97. Kim JY, Kim ST, Nam D-H, Lee J-I, Park K, Kong D-S. Leukoencephalopathy and Disseminated Necrotizing Leukoencephalopathy Following Intrathecal Methotrexate Chemotherapy and Radiation Therapy for Central Nerve System Lymphoma or Leukemia. *J Korean Neurosurg Soc*. oct 2011;50(4):304-10.
98. Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, Dolgoff-Kaspar R, Iwamoto F, Yahalom J, et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol*. févr 2009;91(3):315-21.
99. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical Features of Radiation-induced Carotid Atherosclerosis. *Clinical Oncology*. févr 2014;26(2):94-102.
100. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *The Lancet Oncology*. août 2009;10(8):816-24.
101. Viala K. Dixièmes Journées des Maladies du Système Nerveux Périphérique Neuropathies associées aux lymphomas. *Revue Neurologique*. déc 2006;162(12):1273-8.
102. Desta K, O'shaughnessy M, Milling M a. P. Non-Hodgkin's Lymphoma Presenting as Median Nerve Compression in the Arm. *J Hand Surg [Br]*. 6 janv 1994;19(3):289-91.
103. Leclère FM, Vogt P, Casoli V, Pelissier P, Choughri H. Double crush syndrome of the median nerve revealing a primary non-Hodgkin's lymphoma of the flexor digitorum superficialis muscle. *Chir Main*. oct 2015;34(5):256-9.
104. Arcasoy SM, Bajwa MK, Jett JR. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as pancoast's syndrome. *Respiratory Medicine*. 1 oct 1997;91(9):571-3.
105. Stübgen J-P. Lymphoma-associated dysimmune polyneuropathies. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 août 2015;355(1-2):25-36.
106. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 1 mars 2010;15(1):1-9.
107. Hughes RA, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *J R Soc Med*. sept 1994;87(9):526-30.



108. Viala K, Béhin A, Maisonobe T, Léger J-M, Stojkovic T, Davi F, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 7 janv 2008;79(7):778-82.
109. Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 1 août 2013;136(8):2563-78.
110. Navellou JC, Michel F, Vuillier J, Toussiroit E, Wendling D. Polyradiculonévrite chronique survenant au cours d'une maladie de Hodgkin. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2001;22(6):592-4.
111. Griggs JJ, Commichau CS, Rapoport AP, Griggs RC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 1 avr 1997;54(4):332-4.
112. Chassande B, Léger JM, Younes-Chennoufi AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve*. janv 1998;21(1):55-62.
113. Marfia GA, Pachatz C, Terracciano C, Leone G, Bernardini S, Bernardi G, et al. Subacute demyelinating polyneuropathy in B-cell lymphoma with IgM antibodies against glycolipid GD1b. *Neurol Sci*. déc 2005;26(5):355-7.
114. Stübgen J-P. Autoantibody-Mediated Sensory Polyneuropathy Associated with Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Report of Two Cases. *J Clin Neurol*. juill 2015;11(3):283-6.
115. Gemignani F, Marchesi G, Di Giovanni G, Salih S, Quaini F, Nobile-Orazio E. Low-grade non-Hodgkin B-cell lymphoma presenting as sensory neuropathy. *Eur Neurol*. 1996;36(3):138-41.
116. Vincent D, Gombert B, Vital A, Vital C. A case of mononeuropathy multiplex with type II cryoglobulinemia, necrotizing vasculitis and low grade B cell lymphoma. *Clin Neuropathol*. févr 2007;26(1):28-31.
117. Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the Peripheral Nervous System. *Neurologic Clinics*. 1 nov 1997;15(4):849-63.
118. Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJB. Vasculitic neuropathies. *The Lancet Neurology*. janv 2014;13(1):67-82.
119. Vallat JM, Mascarel HAD, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies—13 cases. *Brain*. 1 oct 1995;118(5):1233-45.
120. Vallat J-M, Magy L, Richard L, Piasser M, Sindou P, Calvo J, et al. Intranervous immunoglobulin deposits: An underestimated mechanism of neuropathy. *Muscle Nerve*. 1 juill 2008;38(1):904-11.
121. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. Amylose AL. *La Revue de Médecine Interne*. févr 2015;36(2):89-97.



122. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol.* oct 2012;25(5):564-72.
123. Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, Sherman WH, Hays AP, Louis ED, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease An update. *Neurology.* 6 janv 1997;48(6):1671-8.
124. Flanagan EP, Sandroni P, Pittock SJ, Inwards DJ, Jones LK. Paraneoplastic lower motor neuronopathy associated with Hodgkin lymphoma. *Muscle Nerve.* 1 nov 2012;46(5):823-7.
125. Camdessanché J-P, Jousserand G, Franques J, Pouget J, Delmont E, Créange A, et al. A clinical pattern-based etiological diagnostic strategy for sensory neuronopathies: a French collaborative study. *J Peripher Nerv Syst.* sept 2012;17(3):331-40.
126. Hollenbeck R, Black BK, Peltier AC, Biaggioni I, Robertson D, Winton EF, et al. Long-term treatment with rituximab of autoimmune autonomic ganglionopathy in a patient with lymphoma. *Arch Neurol.* mars 2011;68(3):372-5.
127. Pradat P-F, Maisonobe T, Psimaras D, Lenglet T, Porcher R, Lefaix J-L, et al. Neuropathies post-radiques : un dommage collatéral chez les patients cancéreux long-survivants. *Revue Neurologique.* déc 2012;168(12):939-50.
128. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD005005.
129. Delanian S, Lefaix J-L, Maisonobe T, Salachas F, Pradat P-F. Significant clinical improvement in radiation-induced lumbosacral polyradiculopathy by a treatment combining pentoxifylline, tocopherol, and clodronate (Pentoclo). *J Neurol Sci.* 15 déc 2008;275(1-2):164-6.
130. Psimaras D, Maisonobe T, Delanian S, Leclercq D, Lenglet T, Feuvret L, et al. Late onset radiation-induced camptocormia. *J Neurol.* 23 mars 2011;258(9):1723.
131. Verstappen CCP, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology.* 22 mars 2005;64(6):1076-7.
132. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* sept 2012;14(Suppl 4):iv45-iv54.
133. Stone JB, DeAngelis LM. Cancer Treatment-Induced Neurotoxicity: A Focus on Newer Treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* févr 2016;13(2):92-105.
134. Guberman A, Rosenbaum H, Braciale T, Schlaepfer WW. Human neurolymphomatosis. *Journal of the Neurological Sciences.* mars 1978;36(1):1-12.
135. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, Inghirami G, Hays AP, Knowles DM, et al. Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. *Neurology.* juin 1992;42(6):1136-41.
136. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol.* avr 2003;5(2):104-15.



137. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 17 juin 2010;115(24):5005-11.
138. Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PLR. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro Oncol*. févr 2010;12(2):212-5.
139. Levin N, Soffer D, Grissaru S, Aizikovitch N, Gomori JM, Siegal T. Primary T-cell CNS lymphoma presenting with leptomeningeal spread and neurolymphomatosis. *J Neurooncol*. 1 juill 2008;90(1):77-83.
140. Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *Cancer J*. oct 2012;18(5):463-8.
141. Lagarde S, Tabouret E, Matta M, Franques J, Attarian S, Pouget J, et al. Primary neurolymphomatosis diagnosis and treatment: A retrospective study. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 juill 2014;342(1-2):178-81.
142. Lahoria R, Dyck PJB, Macon WR, Crum BA, Spinner RJ, Amrami KK, et al. Neurolymphomatosis: A report of 2 cases representing opposite ends of the clinical spectrum. *Muscle Nerve*. sept 2015;52(3):449-54.
143. Chamberlain MC, Fink J. Neurolymphomatosis: a rare metastatic complication of diffuse large B-Cell lymphoma. *J Neurooncol*. 16 mai 2009;95(2):285-8.
144. Descamps MJL, Barrett L, Groves M, Yung L, Birch R, Murray NMF, et al. Primary sciatic nerve lymphoma: a case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2006;77(9):1087-9.
145. Allison RS, Gordon DS. Reticulosis of the Nervous System simulating Acute Infective Polyneuritis. *The Lancet*. 16 juill 1955;266(6881):120-2.
146. Duchesne M, Mathis S, Corcia P, Richard L, Ghorab K, Jaccard A, et al. Value of nerve biopsy in patients with latent malignant hemopathy and peripheral neuropathy: a case series. *Medicine (Baltimore)*. janv 2015;94(3):e394.
147. Walk D, Handelsman A, Beckmann E, Kozloff M, Shapiro C. Mononeuropathy multiplex due to infiltration of lymphoma in hematologic remission. *Muscle Nerve*. 1 juin 1998;21(6):823-6.
148. van den Bent MJ, de Bruin HG, Beun GDM, Vecht CJ. Neurolymphomatosis Of the median nerve. *Neurology*. juill 1995;45(7):1403-5.
149. Bent MJ van den, Bruin HG de, Bos GMJ, Rivière GB de la, Smitt PAES. Negative sural nerve biopsy in neurolymphomatosis. *J Neurol*. déc 1999;246(12):1159-63.
150. Kuntzer T, Lobrinus JA, Janzer RC, Ghika J, Bogousslavsky J. Clinicopathological and molecular biological studies in a patient with neurolymphomatosis. *Muscle Nerve*. 1 oct 2000;23(10):1604-9.
151. Quijano S, López A, Sancho JM, Panizo C, Debén G, Castilla C, et al. Identification of Leptomeningeal Disease in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Improved Sensitivity of Flow Cytometry. *JCO*. 20 mars 2009;27(9):1462-9.



152. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJM, Arras M, Bellio L, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 18 oct 2012;120(16):3222-8.
153. Shin S-Y, Lee S-T, Kim H-J, Oh YL, Kim SJ, Kim WS, et al. Usefulness of Flow Cytometric Analysis for Detecting Leptomeningeal Diseases in Non-Hodgkin Lymphoma. *Ann Lab Med*. mai 2016;36(3):209-14.
154. Graaf MT de, Broek PDM van den, Kraan J, Luitwieler RL, Bent MJ van den, Boonstra JG, et al. Addition of serum-containing medium to cerebrospinal fluid prevents cellular loss over time. *J Neurol*. 12 mars 2011;258(8):1507-12.
155. de Jongste AH, Kraan J, van den Broek PD, Brooimans RA, Bromberg JE, van Montfort KA, et al. Use of TransFix™ cerebrospinal fluid storage tubes prevents cellular loss and enhances flow cytometric detection of malignant hematological cells after 18 hours of storage. *Cytometry*. 1 juill 2014;86(4):272-9.
156. Baehring JM, Hochberg FH, Betensky RA, Longtine J, Sklar J. Immunoglobulin gene rearrangement analysis in cerebrospinal fluid of patients with lymphoproliferative processes. *Journal of the Neurological Sciences*. 25 sept 2006;247(2):208-16.
157. Moore KR, Blumenthal DT, Smith AG, Ward JH. Neurolymphomatosis of the lumbar plexus: high-resolution MR neurography findings. *Neurology*. 28 août 2001;57(4):740-2.
158. Dakwar E, Teja S, Alleyne CH. Sciatic neurolymphomatosis. *Neurology*. 9 nov 2004;63(9):1751.
159. Grant GA, Britz GW, Goodkin R, Jarvik JG, Maravilla K, Kliot M. The utility of magnetic resonance imaging in evaluating peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve*. 1 mars 2002;25(3):314-31.
160. Stoll G, Bendszus M, Perez J, Pham M. Magnetic resonance imaging of the peripheral nervous system. *J Neurol*. 1 mars 2009;256(7):1043.
161. Capek S, Hébert-Blouin M-N, Puffer RC, Martinoli C, Frick MA, Amrami KK, et al. Tumefactive appearance of peripheral nerve involvement in hematologic malignancies: a new imaging association. *Skeletal Radiol*. 29 avr 2015;44(7):1001-9.
162. Trojan A, Jermann M, Taverna C, Hany TF. Fusion PET-CT imaging of neurolymphomatosis. *Ann Oncol*. mai 2002;13(5):802-5.
163. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease. *RadioGraphics*. 1 janv 2010;30(1):269-91.
164. Salm LP, Van der Hiel B, Stokkel MPM. Increasing importance of 18F-FDG PET in the diagnosis of neurolymphomatosis. *Nucl Med Commun*. sept 2012;33(9):907-16.
165. Lin M, Kilanowska J, Taper J, Chu J. Neurolymphomatosis—diagnosis and assessment of treatment response by FDG PET-CT. *Hematol Oncol*. 1 janv 2008;26(1):43-5.



166. Bokstein F, Goor O, Shihman B, Rochkind S, Even-Sapir E, Metser U, et al. Assessment of neurolymphomatosis by brachial plexus biopsy and PET/CT. Report of a case. *J Neurooncol.* 2005;72(2):163-7.
167. Langerak AW, Groenen PJTA, Brüggemann M, Beldjord K, Bellan C, Bonello L, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia.* oct 2012;26(10):2159-71.
168. Evans P a. S, Pott C, Groenen PJTA, Salles G, Davi F, Berger F, et al. Significantly improved PCR-based clonality testing in B-cell malignancies by use of multiple immunoglobulin gene targets. Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia.* févr 2007;21(2):207-14.
169. Brüggemann M, White H, Gaulard P, Garcia-Sanz R, Gameiro P, Oeschger S, et al. Powerful strategy for polymerase chain reaction-based clonality assessment in T-cell malignancies Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4 CT98-3936. *Leukemia.* 14 déc 2006;21(2):215-21.
170. Langerak AW, Molina TJ, Lavender FL, Pearson D, Flohr T, Sambade C, et al. Polymerase chain reaction-based clonality testing in tissue samples with reactive lymphoproliferations: usefulness and pitfalls. A report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 14 déc 2006;21(2):222-9.
171. Uro-Coste E, Fernandez C, Authier F-J, Bassez G, Butori C, Chapon F, et al. [Management of muscle and nerve biopsies: expert guidelines from two French professional societies, Société française de myologie et de l'Association française contre les myopathies]. *Rev Neurol (Paris).* mai 2010;166(5):477-85.
172. Creange A, Theodorou I, Sabourin JC, Vital C, Farcet JP, Gheradi RK. Inflammatory neuromuscular disorders associated with chronic lymphoid leukemia: evidence for clonal B cells within muscle and nerve. *J Neurol Sci.* avr 1996;137(1):35-41.
173. Briani C, Zambello R, Cavallaro T, Ferrari S, Lucchetta M, Pollanz S, et al. Improvement of peripheral nervous system manifestations of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy. *J Peripher Nerv Syst.* juin 2009;14(2):146-8.
174. Viala K, Stojkovic T, Doncker A-V, Maisonobe T, Lenglet T, Bruneteau G, et al. Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia: a diagnostic strategy to optimize their management. *J Peripher Nerv Syst.* mars 2012;17(1):90-101.
175. Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, Harati Y, LaCroix C, Lammens M, et al. Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 1 sept 2010;15(3):164-75.
176. Yamada M, Hudson S, Tournay O, Bittenbender S, Shane SS, Lange B, et al. Detection of minimal disease in hematopoietic malignancies of the B-cell lineage by using third-complementarity-determining region (CDR-III)-specific probes. *Proc Natl Acad Sci USA.* juill 1989;86(13):5123-7.
177. Elenitoba-Johnson KS, Bohling SD, Mitchell RS, Brown MS, Robetorye RS. PCR analysis of the immunoglobulin heavy chain gene in polyclonal processes can yield pseudoclonal bands as an artifact of low B cell number. *J Mol Diagn.* mai 2000;2(2):92-6.



178. Vital C, Bonnaud E, Arne L, Barrat M, Leblanc M. Polyradiculonévrite au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. *Acta Neuropathol.* 1975;32(2):169-72.
179. Gherardi R, Gaulard P, Prost C, Rocha D, Imbert M, Andre C, et al. T-Cell lymphoma revealed by a peripheral neuropathy: A report of two cases with an immunohistologic study on lymph node and nerve biopsies. *Cancer.* 15 déc 1986;58(12):2710-6.
180. Purohit DP, Dick DJ, Perry RH, Lyons PR, Schofield IS, Foster JB. Solitary extranodal lymphoma of sciatic nerve. *J Neurol Sci.* juin 1986;74(1):23-34.
181. Zuber M, Gherardi R, Imbert M, Gaulard P, Kuentz M, Poirier J. Peripheral neuropathy with distal nerve infiltration revealing a diffuse pleiomorphic malignant lymphoma. *J Neurol.* 1987;235(1):61-2.
182. Vital C, Vallat JM, Deminiere C, Loubet A, Leboutet MJ. Peripheral nerve damage during multiple myeloma and waldenstrom's macroglobulinemia. An ultrastructural and immunopathologic study. *Cancer.* 15 oct 1982;50(8):1491-7.
183. Thomas FP, Vallejos U, Foitl DR, Miller JR, Barrett R, Fetell MR, et al. B cell small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia with peripheral neuropathy: two cases with neuropathological findings and lymphocyte marker analysis. *Acta Neuropathol.* 1990;80(2):198-203.
184. Pagès M, Marty-Double C, Pagès AM. Sensory Neuropathy as Revealing Symptom of Neurolymphomatosis: Report of a Case with a 15-Year Duration. *Eur Neurol.* 28 juill 2004;52(1):57-8.
185. Del Grande A, Sabatelli M, Luigetti M, Conte A, Granata G, Rufini V, et al. Primary multifocal lymphoma of peripheral nervous system: Case report and review of the literature. *Muscle Nerve.* 1 déc 2014;50(6):1016-22.
186. Pals ST, Gorter DJJ de, Spaargaren M. Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. *Blood.* 1 nov 2007;110(9):3102-11.
187. Le Guennec L, Maisonobe T, Choquet S, Masseurin A, Azoulay-Cayla A, Villain N, et al. Neurolymphomatosis as a relapse of primary cerebral nervous system lymphoma. *Leukemia & Lymphoma.* 9 août 2016;0(0):1-3.
188. Choi YJ, Shin JA, Kim YH, Cha SJ, Cho J-Y, Kang SH, et al. Neurolymphomatosis of Brachial Plexus in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Case Rep Oncol Med* [Internet]. 2013 [cité 2 oct 2016];2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844222/>
189. Kamiya-Matsuoka C, Shroff S, Gildersleeve K, Hormozdi B, Manning JT, Woodman KH. Neurolymphomatosis: a case series of clinical manifestations, treatments, and outcomes. *J Neurol Sci.* 15 août 2014;343(1-2):144-8.
190. Bien E, Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor α in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers.* 1 janv 2008;13(1):1-26.
191. Kitai R, Sasaki H, Matsuda K, Tsunetoshi K, Yamauchi T, Neishi H, et al. Measurement and cellular sources of the soluble interleukin-2 receptor in primary central nervous system lymphoma. *Brain Tumor Pathol.* 8 mars 2012;30(1):34-9.



192. Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, Kawamura A, Tanaka H, Mizukawa K, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro Oncol.* 3 janv 2012;14(3):368-80.
193. Nguyen-Them L, Costopoulos M, Tanguy M-L, Houillier C, Choquet S, Benanni H, et al. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patients. *European Journal of Cancer.* juill 2016;61:69-76.
194. Sasagawa Y, Akai T, Tachibana O, Iizuka H. Diagnostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *J Neurooncol.* 26 sept 2014;121(1):177-83.
195. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, Chan A, Deckert M, Gold R, et al. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood.* 17 mars 2011;117(11):3140-6.
196. Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, Schmiegel W, Hahn S, Schroers R. MicroRNAs in cerebrospinal fluid as biomarker for disease course monitoring in primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 23 juin 2012;109(2):239-44.
197. Treon SP, Hunter ZR. A new era for Waldenstrom macroglobulinemia: MYD88 L265P. *Blood.* 30 mai 2013;121(22):4434-6.
198. Poulain S, Boyle EM, Roumier C, Demarquette H, Wemeau M, Geffroy S, et al. MYD88 L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *Br J Haematol.* 1 nov 2014;167(4):506-13.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Intérêt de la recherche de clonalité par PCR sur biopsie de nerf dans le diagnostic de neurolymphomatose

L'infiltration du système nerveux périphérique par les lymphomes, appelée neurolymphomatose (NL), est un diagnostic rare au sein du spectre des neuropathies associées aux lymphomes. La biopsie nerveuse est un outil important pour montrer cette dissémination, avec l'aide de la recherche de clonalité des chaînes d'immunoglobulines ou du *T-cell receptor* par PCR sur fragments de nerf. Nous avons étudié rétrospectivement les données cliniques en lien avec les résultats histologiques et de clonalité des biopsies nerveuses de patients atteints de NL, réalisées entre 2005 et 2016 dans 2 centres. Parmi 14 patients avec une NL, nous avons trouvé 93% de lymphomes B et un lymphome T. La NL était la première manifestation du lymphome dans 57%. Le principal tableau clinique était une polyneuropathie sensitivo-motrice symétrique progressive dans 43% et on trouvait une neuropathie douloureuse dans 79%. La recherche de clonalité montrait un réarrangement monoclonal dans 86% des cas, un réarrangement oligoclonal et l'absence d'amplification chacun dans 7%. Le principal tableau histologique était une infiltration périvasculaire de l'épineurium composée principalement de cellules B, sans signes de vascularite. Des régimes de chimiothérapie variés étaient utilisés et la médiane de survie était de 19 mois. Seulement 1 cas montrait un résultat monoclonal sur 22 patients contrôles testés présentant un autre diagnostic que la NL (inflammatoire ou vascularite). Nous confirmons l'utilité de la biopsie nerveuse pour le diagnostic de NL et montrons le rendement important de la recherche de clonalité par PCR pour prouver le caractère malin d'une infiltration lymphoïde du système nerveux périphérique.

Mots-clés : Neurolymphomatose, biopsie nerveuse, clonalité

The diagnostic yield of PCR-based clonality testing on nerve biopsy in the diagnosis of neurolymphomatosis

Infiltration of the peripheral nervous system by lymphoma, called neurolymphomatosis (NL), is a rare condition beyond the spectrum of lymphoma-associated neuropathies. Nerve biopsy is an important tool to assess this dissemination with the help of PCR-based immunoglobulin or T-cell receptor clonality testing on nerve fragments. We retrospectively studied clinical data on relation with histological and clonality results of nerve biopsies in patients with NL from 2 centres, performed between 2005 and 2016. Among 14 patients with NL, we found 93% of B-cell lymphoma and one T-cell lymphoma. NL was the first manifestation of lymphoma in 57%. The main clinical pattern was symmetrical progressive sensory-motor polyneuropathy in 43% and a painful neuropathy in 79%. Clonality testing showed a monoclonal rearrangement in 86% of cases, oligoclonal rearrangement and no amplification both in 7%. The main histological pattern was perivascular infiltration of predominant B-cells in the epineurium, without signs of vasculitis. Various chemotherapeutic regimens were used and the median overall survival was 19 months. Only one case showed a monoclonal result among 22 patients (controls) tested with other diagnoses than NL (inflammatory or vasculitis). We confirm the utility of nerve biopsy for the diagnosis of NL and show the great yield of PCR-based clonality testing to assess the malignant feature of peripheral nervous system lymphoid infiltration.

Keywords : Neurolymphomatosis, nerve biopsy, clonality

