

Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 7 juillet 2023

Par Dora Herzi

Valeur pronostique du dosage de l'IL10 dans le LCR à 2 mois du début du traitement d'induction dans les lymphomes primitifs du système nerveux central. Une étude du réseau LOC.

Thèse dirigée par Mme le Docteur Caroline HOUILLIER

Examineurs :

Mme le Docteur Caroline HOUILLIER, PH, APHP

M. le Professeur Laurent MAGY, PUPH, Université de Limoges

M. le Professeur Khê HOANG-XUAN, PUPH, Sorbonne Université

M. le Professeur Philippe COURATIER, PUPH, Université de Limoges

Mme le Docteur Julie ABRAHAM, PH, Hôpital de Limoges

M. le Docteur Magali LE GARFF-TAVERNIER, PH, APHP



Thèse d'exercice

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 juillet 2023

Par Dora Herzi

Valeur pronostique du dosage de l'IL10 dans le LCR à 2 mois du début du traitement d'induction dans les lymphomes primitifs du système nerveux central. Une étude du réseau LOC

Thèse dirigée par Caroline HOUILLIER

Examineurs :

Mme le Docteur Caroline HOUILLIER, PH, APHP

M. le Professeur Laurent MAGY, PUPH, Université de Limoges

M. le Professeur Khe HOANG-XUAN, PUPH, Sorbonne Université

M. le Professeur Philippe COURATIER, PUPH, Université de Limoges

Mme le Docteur Julie ABRAHAM, PH, Hôpital de Limoges

M. le Docteur Magali LE GARFF-TAVERNIER, PH, APHP



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
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
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

KARAM Henri-Hani MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

COUVE-DEACON Elodie BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

PASCAL Virginie IMMUNOLOGIE

RIZZO David HEMATOLOGIE

SALLE Henri NEUROCHIRURGIE

SALLE Laurence ENDOCRINOLOGIE

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

YERA Hélène PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (mission
temporaire)

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale SCIENCES INFIRMIERES

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

Remerciements

Au Docteur Caroline HOUILLIER,

Chère Caroline, tout d'abord un immense merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail.

Je te remercie pour ta patience, ta disponibilité, et ta rigueur, ce travail aura été riche d'enseignement pour moi. Je te remercie également pour toutes tes qualités humaines qui sont de toute évidence un exemple à suivre ! Je t'exprime toute ma gratitude.
PS : Grâce à toi je connaîtrais l'existence de Bouzy-la-Forêt, merci !

Au Professeur Laurent MAGY,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie sincèrement de m'avoir ouvert les portes de la neurologie, mais également de nous l'enseigner et de nous en transmettre la passion. Merci pour votre disponibilité et votre soutien, je vous en suis reconnaissante.

Au Professeur Khê HOANG-XUAN,

Pour m'avoir accordé le privilège et l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de votre service et de la neuro-oncologie. Je vous remercie également pour votre disponibilité, la richesse et la qualité de votre enseignement et l'intérêt et la bienveillance que vous accordez à chacun d'entre nous.

Au Professeur Philippe COURATIER,

Pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse et de consacrer du temps à la lecture de ce travail. Je vous remercie également de m'avoir permise d'intégrer la neurologie, merci pour vos enseignements.

Au Docteur Julie ABRAHAM

Pour accepter de participer à ce jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Merci pour votre disponibilité, je serais ravie et honorée de collaborer avec vous à l'avenir.

Au Docteur Magali LE GARFF-TAVERNIER,

De me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que vos conseils avisés. Merci également de faire le déplacement jusqu'à Limoges, je vous en suis reconnaissante.

A ma famille

A ma chère mère, à cette grande Femme, à ton amour, à ta force, à ton dévouement sans faille, à ce que tu es et que tu seras pour toujours, merci d'avoir fait de moi ce que je suis. Tout ceci c'est certes pour moi mais c'est surtout pour toi.

A mon cher père, merci de m'avoir transmis cette passion pour la médecine mais aussi pour toutes les merveilleuses choses de la vie. Merci pour ton soutien et ta présence.

A mon cher frère, à ton endurance, à ton obstination et à l'encyclopédie que tu es. Je suis fière d'être ta sœur.

A toute ma famille absente mais dont leur soutien n'a pas de frontière.

A toi Neil, à ta douceur, ta bienveillance, ton optimisme qui remplit ma vie de bonheur.

A mes deux grandes amies,

Margaux, à ta bonne humeur, à ton sourire, à tes formules de politesses et à cette gestuelle unique à laquelle une main suffit (parfois 2), et à ton amour pour l'humanité tout entière. A nos plus grands fous rires, et nos mots doux, à toi ma chère et tendre Marga.

Roxane, et notre premier souvenir gravé autour d'une tondeuse à gazon. Merci pour ces Bun's nocturnes. Merci d'avoir réinventer l'unité de temps. Merci pour ces fous rires. Merci pour ta joie de vivre et ta bienveillance. Merci pour cette magnifique personne que tu es. Et merci de nous avoir ramené **Clément** alias « je suis flex ».

A Toulouse, et toutes ces rencontres,

Coralie, à nos plus grands fous rires qui n'ont de sens que pour nous même, à ce ventilateur en Thaïlande, à ta passion pour les animaux, et celle pour les karaokés à mon grand regret. Merci de faire partie de ma vie ! PS : je ne sais pas si je te l'ai déjà dit...

Garly, mon charlatan, merci d'avoir poursuivie l'aventure avec moi à Limoges, merci d'être toujours d'aussi bonne compagnie !

Laura Dargelos Descoubes Fuentes, à notre rencontre au don du sang du Capitole, qui si on s'en était contenté, n'aurait probablement rien donnée... Merci pour toutes ces années passées, tous ces voyages, cette sincérité et ce franc parlé ! Merci ma lawlaw !

Margot, merci pour tous ces marathons de commérages auxquels nous excellons ! Merci pour ta douceur, ta bienveillance, ta sincérité, tes gaffes et tes péripéties... Merci d'être toi ma gogotte !

A mon groupe de sous-colle,

Mon cher et grand ami **Baul Guy de Monaco**, sans qui je ne pourrais me vanter d'être amie avec un Prince, merci d'avoir été présent à chaque moment de ma vie, merci pour ta sincérité et ta bienveillance.

Mon **Bouba**, merci pour tout ce que tu es, merci d'être le premier à te marrer dès que j'ai un problème de vélo, merci pour tous ces gueuletons, pour ton honnêteté et ta gentillesse mon bouba !

Julio, merci pour tes mots de jeux à couper le souffle, sache que je m'engage à rire pour tous les futurs.

El Patcho merci d'avoir aussi bien complété la team.

Paul V. et notre sauce mafé. Vivement un bon petit repas mains nues ! Merci de toujours autant me faire rire !

A **Camille, Marie, Manon, Romain** (Uuuuuh), **Xavier, Basile, Hurtado, Gauth, Fredo, Baudel, Barioulet, Princesse Fifi, Mehdi...**

A vous tous merci de faire partie de ma vie depuis presque une décennie !

A Limoges.

Zaineb, merci pour tous ces moments passés, de ces afterworks revisités à l'internat pour oubliés les journées, à nos danses endiablées, à notre collocs, à nos discussions sans fin et j'en passe... Merci pour ton soutien, ta sincérité et ton agréable compagnie ! Merci d'être une sœur pour moi !

La chique, à toi aussi merci pour tous ces moments passés, de cette sonde urinaire qui aura probablement scellées notre amitié, jusqu'à notre collocs avec tes démonstrations de danse orientale ! Merci pour ton soutien et ton amitié ma chique !

Camille, à cette merveilleuse rencontre que tu es, à nos commérages sans fin, à cette force et cette puissance que tu dégages. Merci d'être une amie sans faille. Merci d'avoir croisé mon chemin. PS : j'ai des Glanglions !!! Et à **Loulou** !

Hocine, à nos discussions de médecine interminables, à ce clinicien et musicien que tu es, merci !

Maeva, à cette amitié Corrézienne, merci d'avoir rendu ce semestre encore plus agréable autour d'une bonne Coresendonk parfois une bière à 13° et ceci entre 2 déhanchés, merci pour ces parties de tennis et ces futsals. Merci pour l'honneur que tu me fais dans un an !

Kevin, merci d'être d'aussi bonne compagnie et merci de m'avoir invité à ta thèse l'an dernier...

Léa, merci pour ces défis de fête foraine et pour le riflon, merci d'être mon binôme de triathlon quel que soit la météo mais surtout merci pour ce grand cœur que tu as au point d'être bénévole sur un pédalo ! Merci pour ta bonne humeur !

Thomas, merci pour ta gentillesse !

Lucie, merci pour tous ces bons moments limougeauds passés ensemble !

Anissa, Esther, Anne, Pauline, Céline merci les pompidouuus !!!

Sébastien, mon binôme sans faille, merci pour ton soutien à des moments clés, merci d'avoir rendu nos stages plus drôles et surtout d'avoir contribué à un reportage animalier en

MIA. Merci d'être d'une telle gentillesse et sincérité. Tu es certes mon binôme mais surtout un ami.

Coralie, à nos fous rires qui ont rendu ces 7 mois bien plus agréable ! Merci de voir ce que certains ne voient pas ! Mais surtout merci pour ton hospitalité lorsque j'en ai eu besoin !

Lise Marie, merci pour ce semestre à la poly !

Ma blanchouille, merci d'être une amie fidèle et de confiance, merci pour ton écoute et ta sincérité.

A toutes l'équipe de la **poly** Cécile, Maryne, Paul, Mathilde, Stephen, Leo, Sabine...

A mes co-internes de MIA, **Fildou**, **Julie**, Billebach et Seb.

Billebach, « dis quand reviendras tu dis au moins le sais-tu... », merci pour ton amitié et ta douce compagnie ! PS : merci de m'avoir laissé te renommer.

Natella, merci d'être notre Sainte Reine !

Anne Laetitia, merci d'avoir été une cadre géniale « jte fascine, hein », accessible, drôle et bienveillante.

Merci à toutes l'équipe de médecine interne...

Anne-Laure, merci pour votre soutien, merci d'avoir éclaircies mes pensées lorsqu'elles étaient brouillées, merci pour votre force et votre bienveillance.

A Brive,

Xavier, à nos mardis fous, que dis-je à nos lundis, mardis, mercredis, jeudis.... fous !!

A mes co-internes brivistes, **Camille**, **Antoine**, **Dimitri**, **Quang** !

Adel, merci pour ces futsals.

A la Neurologie

A mon cher **DyIAN**, à cette gestuelle au débit soutenu, franche et sure, exécutée avec brio, dans des circonstances parfois complexes ! Merci d'avoir été un super co-interne et d'être un ami, merci pour tes conseils avisés et ta bienveillance !

Alexandre, ravie d'avoir eu l'honneur de travailler avec toi et de continuer je l'espère.

Simon, merci pour ton aide sur ce travail, mais également d'être un soutien pour nous tous en neurologie !

Abetare, merci pour ces 3 mois aux EFNs, pour l'intensification de notre nombre de km hebdomadaire parcouru, et pour ta gentillesse !

A tous mes co-internes de neuro, **Claire**, **Teddy**, **Guillaume**, **Joseph**, **Emilie**, **Lucas M.**, **Lucas L.**, **Heloise**...

Laetitia, merci pour tout ce que tu m'as appris.

Olivia, merci pour tes conseils et ton écoute.

Coralie, Lauranne, et Carole, merci d'être d'une compagnie des plus agréables, merci de me trainer dans des endroits improbables et non je ne remerciais pas le formateur d'électrodes !

A **Francine, Sylvie, Christelle, Audrey, Claire, Céline, Fatoch** et toute l'équipe de l'USINV pour ce semestre qui restera un des meilleurs de mon internat.

Merci à toute l'équipe de neurologie (UNV, Neuro B, explo...) avec c'est un réel plaisir de composer chaque jour.

Pour l'escapade Parisienne,

Anca, sans qui plus aucun muffin à la myrtille n'a de goût, je dirais même aucun muffin tout court.

Anas, eres tu là-bas dans le noir ! Merci d'avoir réinventé Dalida, merci pour les fous rires.

Hugo, alias Uhoermandééé, à ton français aussi bon que mon espagnol, et à toutes tes petites retouches de la langue française qui ont illuminé mon semestre francilien.

Elodie et Andrei, merci d'avoir été d'aussi bonne compagnie ce semestre !

Merci **Caroline Dehais** pour ton humanisme, ta simplicité mais également pour ton enseignement ! J'ai été ravie de travailler à tes côtés.

A toute l'équipe de Mazarin, merci.

Zoé et Sandra merci pour de clore la série des co-internes avec beauté.

Et puis on dit toujours qu'en médecine nous suivons l'exemple, le mien c'est vous **Anne Laprie**. Merci pour votre soutien, merci pour votre douceur et votre élégance, merci d'avoir croisé mon chemin.

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/>



Liste des abréviations

ADC : Coefficient de Diffusion Apparent

BHE : barrière hémato-encéphalique

CBA : cytometry bead array

CBV : volume sanguin cérébral

CCP : comité de protection des personnes

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSF : colony stimulating factors

DLBCL : lymphome B diffus à grandes cellules

e-IL-10 : interleukine 10 précoce

e-IL-6 : interleukine 6 précoce

HCT-ASCT : chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches

HR : hazard ratio

IK : indice de Karnofsky

IL10 : interleukine 10

IL6 : interleukine 6

IPCG : International Primary Central System Nervous Lymphoma Collaborative Group

LCP : lymphome cérébral primitif

LCR : liquide céphalo-rachidien

LPSNC : Lymphome primitif du système nerveux central

MTX hd : méthotrexate haute dose

MTX : méthotrexate

MYD88 : réponse primaire de différenciation myéloïde 88

NAA : N-Acétyl Aspartate

OMS : organisation mondiale de la sante

OS : survie globale

PFS : survie sans progression

PNN : polynucléaire neutrophile

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

Table des matières

Introduction	22
I. Lymphome cérébral primitif (LCP)	23
I.1. Définitions	23
I.2. Epidémiologie	23
I.3. Classification.....	24
I.4. Présentation clinique et radiologique.....	24
I.4.1. Clinique	24
I.4.2. Imagerie cérébrale.....	25
I.5. Démarche diagnostique	26
I.5.1. Biopsie cérébrale.....	26
I.5.2. Ponction lombaire.....	27
I.5.2.1. Atteinte méningée	27
I.5.2.2. Dosage des interleukines 6 et 10 (IL6 et IL10)	27
I.5.3. Atteinte oculaire.....	27
I.6. Prise en charge thérapeutique	27
I.7. Suivi et pronostic.....	28
II. Biomarqueurs solubles : Interleukines 10 et IL6	29
II.1. Physiopathologie.....	29
II.1.1. Interleukine 10 et 6	29
II.1.1.1. IL10.....	30
II.1.1.2. IL6.....	30
II.2. Valeur diagnostique	30
II.3. Valeur pronostique.....	31
III. Objectifs de l'étude	32
Matériels et méthodes	33
Résultats	34
Discussion.....	37
Références bibliographiques	38
Annexes	41
Serment d'Hippocrate.....	46

Table des illustrations

Figure 1. Localisation possible du lymphome primitif du SNC.....	23
Figure 2. Modifications de la classification OMS	24
Figure 3. Aspect typique de LCP à l'IRM cérébrale au moment du diagnostic chez 4 patients	25
Figure 4. Aspect à l'IRM cérébrale de LCP en diffusion et ADC.....	26
Figure 5. Différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4+	29
Figure 6 - PFS (A) et OS (B) avant traitement selon le taux d'IL-10 initial avant traitement d'induction	31
Figure 7. PFS post traitement selon le taux d'IL-10 à l'issue du traitement d'induction chez des patients en réponse partielle ou complète en fin de traitement	31
Figure 8. Méthode de dosage des cytokines par CBA	33
Figure 9. : PFS selon le taux d'e-IL10 dans le LCR	36
Figure 10. OS selon le taux d'e-IL10 dans le LCR	36

Table des tableaux

Tableau 1 - Revue de la littérature de la valeur diagnostique d'un taux d'IL-10 élevé	30
Tableau 2. Caractéristiques initiales de la population	34
Tableau 3. Annexe 4. Caractéristiques du groupe e-IL10 détectable.....	45

Introduction

I. Lymphome cérébral primitif (LCP)

I.1. Définitions

Les lymphomes sont des **proliférations clonales malignes** du tissu lymphoïde ganglionnaire ou extra ganglionnaire liées à la transformation néoplasique d'une cellule lymphocytaire. On distingue classiquement les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non hodgkiniens.

Le lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC) est une forme rare et agressive de **lymphome extra ganglionnaire, non hodgkinien**, qui touche le **cerveau**, les **méninges**, la **moelle épinière** et/ou l'**œil**, à l'exclusion de toute localisation systémique. L'atteinte cérébrale est de loin la plus fréquente (>80% des cas).

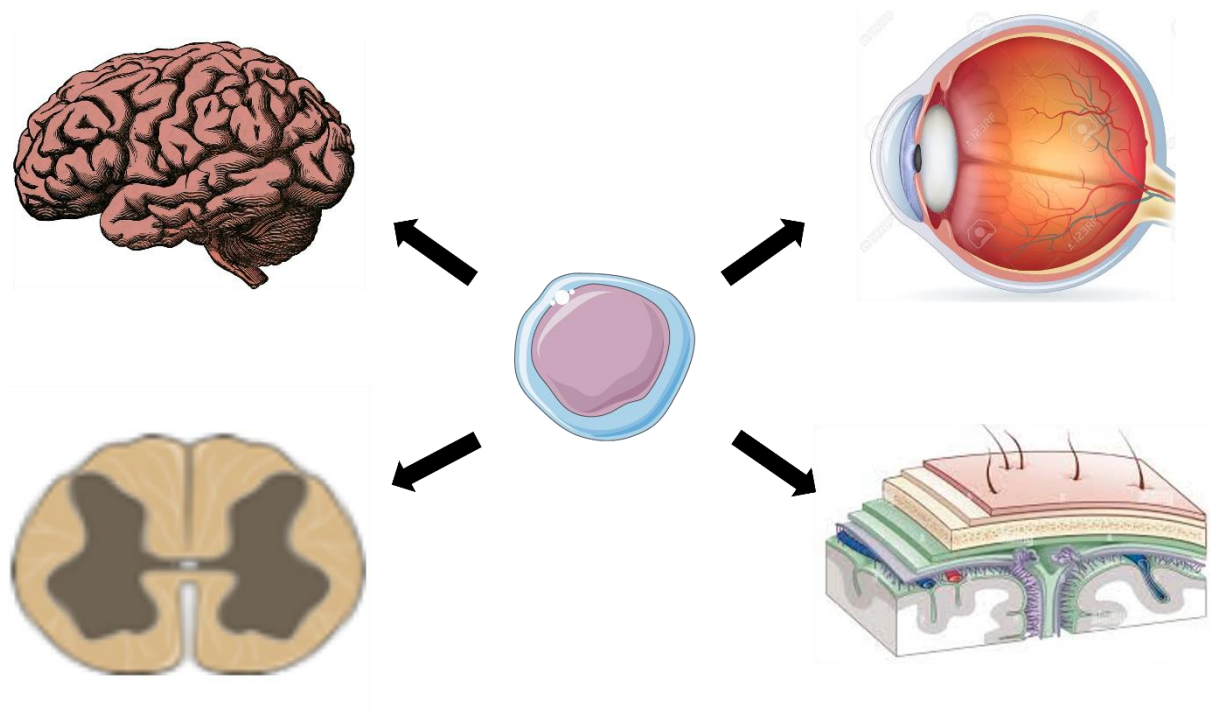


Figure 1. Localisation possible du lymphome primitif du SNC

I.2. Epidémiologie

Le LPSNC est une forme rare de lymphome non hodgkinien. En France, l'incidence est estimée à 300 nouveaux cas par an. Il représente environ 5% de toutes les tumeurs cérébrales et 1 à 2% des lymphomes non hodgkiniens [1].

Le seul facteur de risque clairement établi à ce jour est l'**immunodépression** acquise ou congénitale (VIH, traitement immunosuppresseurs...) [2]. Avec l'avènement de la trithérapie antivirale, l'incidence des LPSNC de l'immunodéprimé a beaucoup diminué et la maladie touche actuellement majoritairement des patients immunocompétents de plus de 60 ans.

Le LPSNC présente un sex ratio de 1 :1 et un âge médian de survenue d'environ 65 à 70 ans [3].

I.3. Classification

Une réactualisation récente de la classification OMS (5^{ème} édition) des hémopathies lymphoïdes a été publiée en 2022 (Annexe 1). Elle classe le lymphome primitif du système nerveux central dans les lymphomes B-diffus à grandes cellules des sites dit « immunoprivilégiés » englobant les lymphomes B diffus à grandes cellules vitréorétiniens et testiculaires [4].

Dans cette forme, il n'existe pas d'atteinte systémique détectable au moment du diagnostic. D'un point de vue histologique, il s'agit dans la grande majorité des cas (90%), d'un lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL), et plus rarement de lymphome de Burkitt, de lymphome T ou même de lymphome de bas grade [5].

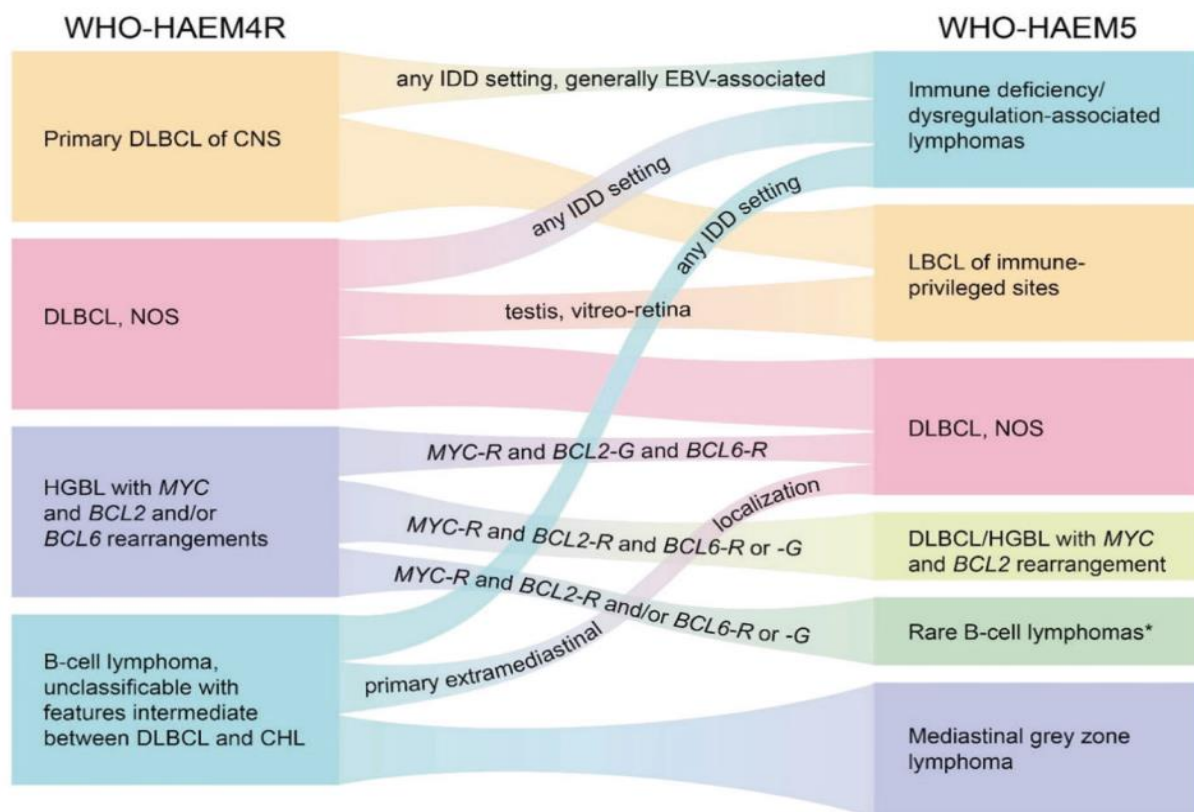


Figure 2. Modifications de la classification OMS

I.4. Présentation clinique et radiologique

I.4.1. Clinique

Les symptômes neurologiques de la maladie se développent le plus souvent de manière subaiguë en quelques jours à quelques semaines et un handicap est en général présent au moment du diagnostic.

Les manifestations neurologiques sont variables et non spécifiques, variant selon la localisation et le volume de la lésion.

Il s'agit principalement de déficits focaux (56-70%), de troubles cognitifs et du comportement (32-43%), de signes d'hypertension intracrânienne, (32-33%) et plus rarement de crises

d'épilepsie (11-14%). La rareté de l'épilepsie est probablement expliquée par la localisation profonde des lésions [5]. Les atteintes médullaires sont plus rares et ne sont recherchées qu'en cas de syndrome médullaire.

Les atteintes méningées et oculaires sont souvent asymptomatiques.

I.4.2. Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale avec des séquences de diffusion, FLAIR, T1 avant et après injection de Gadolinium est l'imagerie de choix dans le diagnostic et le suivi du LCP [6].

Les lésions de LCP peuvent être uniques ou multiples. Leur localisation est typiquement profonde et périventriculaire, Un aspect de ventriculite est assez caractéristique du diagnostic. Les lésions peuvent être sus-tentorielles (noyaux gris centraux, corps calleux, substance blanche péri-ventriculaire, infiltration sous-épendymaire) ou sous-tentorielles. Il existe souvent un effet de masse mais léger en comparaison à la taille lésionnelle.

A l'IRM, les lésions sont classiquement en hypo ou isosignal en séquence T1, en iso ou hyposignal FLAIR avec œdème péri-lésionnel péri-tumoral et une prise de contraste intense et homogène en T1 gadolinium (aspect de « boule de neige »). En diffusion, la lésion est en général en hypersignal, avec une franche restriction du Coefficient de Diffusion Apparent (ADC) en lien avec une diminution du mouvement moléculaire d'eau du fait d'une hypercellularité.

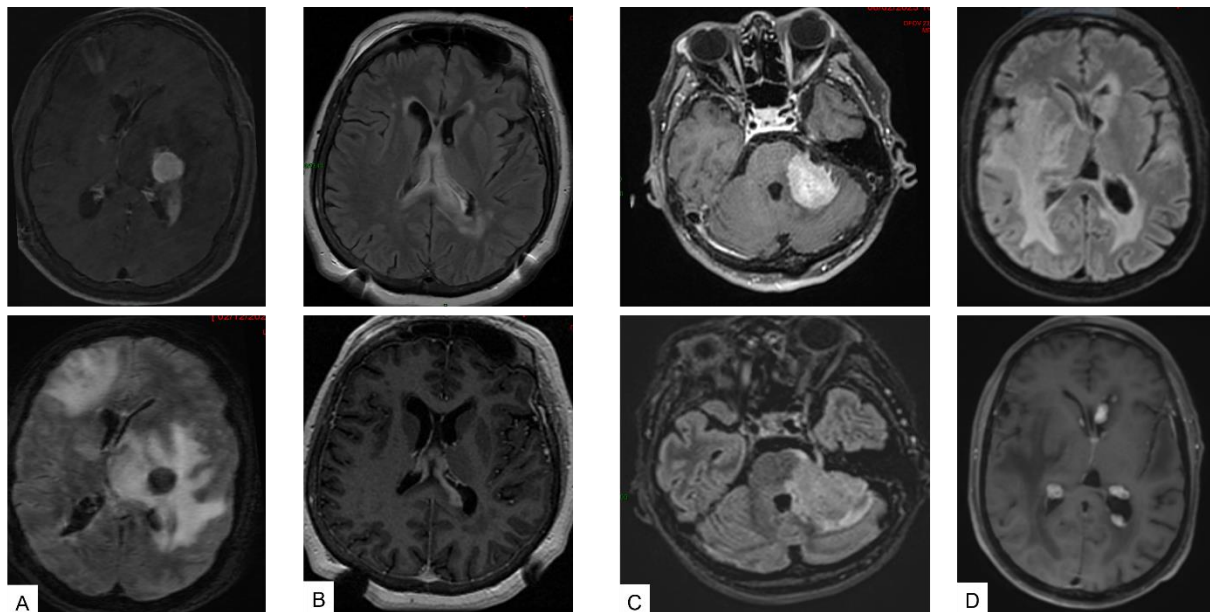


Figure 3. Aspect typique de LCP à l'IRM cérébrale au moment du diagnostic chez 4 patients

Haut : Séquences FLAIR ; Bas : Séquences T1 Gadolinium ; (B) Aspect de ventriculite

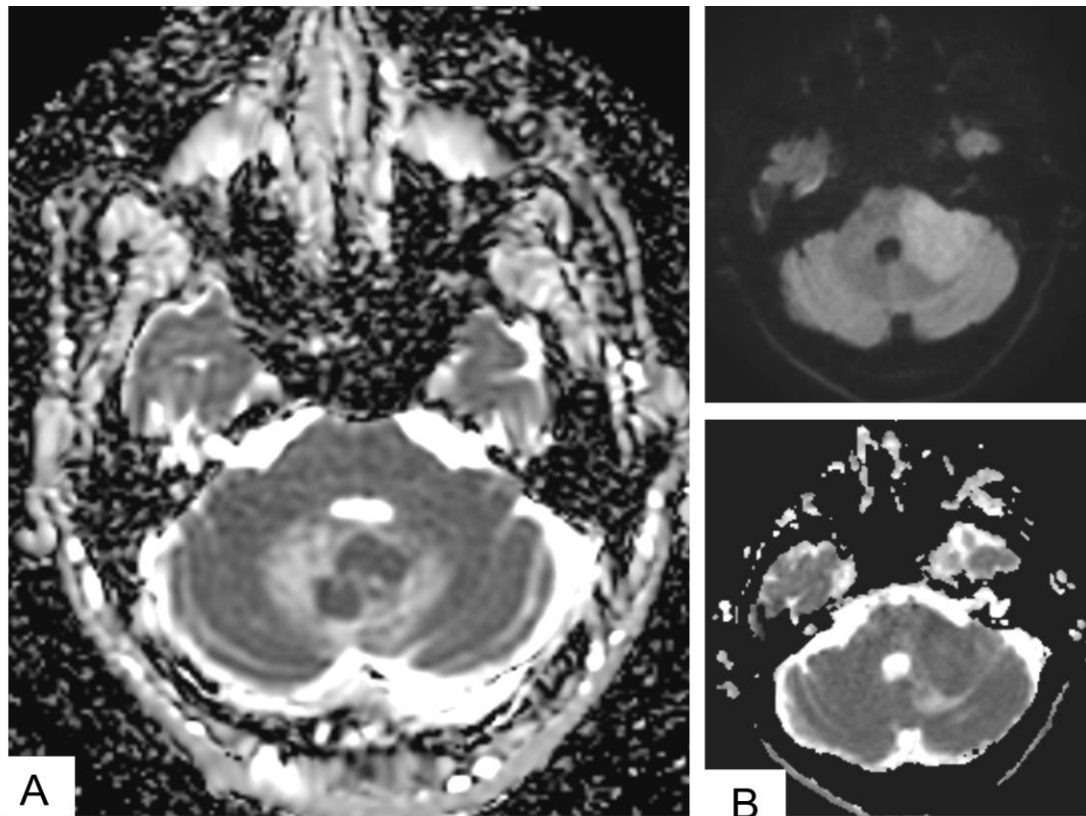


Figure 4. Aspect à l'IRM cérébrale de LCP en diffusion et ADC

(A) Lésion cérébelleuse en séquence ADC

(B) Lésion de l'angle ponto-cérébelleux gauche en diffusion (haut) et en ADC (bas)

L'analyse des séquences de perfusion cérébrale révèle également une particularité du lymphome dont la prise de contraste est liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique contrairement aux tumeurs gliales qui présentent une prise de contraste liée à une néoangiogenèse. Les paramètres de perfusion retrouvent donc une augmentation des facteurs de perméabilité lésionnelle (sus-décalage de la courbe lors du retour à la ligne de base) et peu ou pas d'augmentation du volume sanguin cérébral (CBV) (reflet de la néoangiogénèse).

En spectroscopie, l'aspect typique est celui d'une élévation de la choline et d'une baisse du N-Acétyl Aspartate (NAA), associées à des pics de lipides et/ou lactates [7].

I.5. Démarche diagnostique

Le diagnostic du LCP requiert une confirmation anatomopathologique avant de débiter le traitement. Devant la suspicion d'un LCP, le bilan d'extension doit inclure au minimum une sérologie VIH, une ponction lombaire et une évaluation ophtalmologique chez tous les patients y compris en l'absence de symptôme oculaire.

I.5.1. Biopsie cérébrale

Le gold standard du diagnostic de LCP réside sur l'analyse anatomopathologique obtenue par une biopsie stéréotaxique.

Une analyse immunohistochimique est également requise incluant les marqueurs des cellules lymphomateuses: marqueurs des cellules B (CD19, CD20, PAX5), BCL6, MUM1/IRF4, CD10, et Ki-67.

I.5.2. Ponction lombaire

I.5.2.1. Atteinte méningée

Devant une imagerie cérébrale typique de lymphome, le diagnostic peut être posé si des cellules lymphomateuses sont retrouvées à l'analyse cytologique du LCR.

La sensibilité de la cytologie étant cependant faible, à fortiori car les infiltrations méningées peuvent être très minimes dans les LCP, un immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux permet d'augmenter la sensibilité par l'identification de la population lymphocytaire B grâce aux immunoglobulines de surface.

I.5.2.2. Dosage des interleukines 6 et 10 (IL6 et IL10)

Une élévation du taux d'IL10 avec un rapport IL10/IL6 > 1 est très évocateur du diagnostic de LCP. *Cf paragraphe II*

I.5.3. Atteinte oculaire

Une atteinte ophtalmologique lymphomateuse étant fréquente (15-20% au diagnostic initial) et asymptomatique dans la moitié des cas, un examen ophtalmologique doit être systématique même en l'absence de symptômes.

Les examens recommandés en première intention sont la réalisation d'un fond d'œil et d'un examen à la lampe à fente. En cas d'aspect évocateur d'un lymphome intraoculaire, une ponction de chambre antérieure (PCA) avec dosage de l'IL10 et l'IL6 et/ou une vitrectomie devra être réalisées.

I.6. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de première ligne est basé sur une polychimiothérapie d'induction avec comme drogue centrale le méthotrexate (MTX), administré à forte dose (hd) [8] pour qu'il puisse de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE).

L'efficacité du méthotrexate dépend également de la fréquence d'administration. Son administration doit être répétée tous les 2 à 3 semaines maximum. Cette chimiothérapie est hautement néphrotoxique. Ainsi l'administration de méthotrexate doit se faire en milieu spécialisé sous couvert d'une hyperhydratation alcaline et avec un monitoring de la méthotrexatémie. L'administration doit être réalisée sur 2 à 3 heures avec un minimum de 4 à 6 injections et un intervalle qui ne doit pas dépasser 2-3 semaines [9].

Concernant la place du rituximab, qui est un anticorps monoclonal anti-CD-20 utilisé en routine dans le traitement du lymphome systémique, il existe des données contradictoires concernant son efficacité dans le LCP et aucun consensus n'a été établi à ce jour [10-12]. Une méta-analyse sur l'usage du rituximab dans le LCP ne rapportait cependant pas de toxicité accrue.

Parmi les autres molécules à associer au méthotrexate, une méta-analyse des études prospectives de phase II et III comparant le MTX hd seul vs MTX hd en association à plusieurs chimiothérapies suggère une amélioration des taux de réponse avec l'ajout de

deux ou trois médicaments, mais l'impact sur l'OS et la PFS reste à démontrer. Les molécules concernées par ces études sont l'aracytine [11], la procarbazine, la vincristine, le témodal et le thiohepa.

Selon l'âge et l'état général du patient et à l'issue de la phase d'induction à base de MTX, une phase de consolidation peut être proposée dans le but de réduire le risque de rechute. La radiothérapie de l'encéphale in toto a été pendant longtemps le traitement de consolidation de référence, mais elle présentait un risque important de neurotoxicité sévère, notamment chez les plus de 60 ans. Elle est maintenant remplacée par une chimiothérapie intensive à base de thiohepa, avec autogreffe de cellules souches, au moins aussi efficace, voire plus efficace, et qui n'est pas associée à un risque de neurotoxicité. [13-14]

I.7. Suivi et pronostic

La réponse au traitement est évaluée selon les critères proposés par l'*International Primary Central System Nervous Lymphoma Collaborative Group* (IPCG), qui tiennent compte de la prise de contraste lésionnelle à l'IRM cérébrale, de la prise de corticoïdes, de la ponction lombaire et de l'examen ophtalmologique [15] (Annexe 2).

Les LPSNC sont des tumeurs très chimiosensibles, qui diminuent rapidement de volume à l'instauration du traitement, permettant souvent des améliorations cliniques rapides durant les 1^{ères} semaines de traitement. Cependant, il existe un fort risque de rechute, qui est maximum pendant le traitement lui-même ou dans les 2 ans qui suivent la fin du traitement.

Environ 40 à 60% des patients sont en réponse complète à l'issue du traitement de 1^{ère} [3] mais le risque de récurrence reste cependant important et imprévisible. Il est d'autant plus important en l'absence de traitement de consolidation. La grande majorité des rechutes est de localisation cérébrale. Le pronostic reste sévère et la médiane de survie est de l'ordre de 30 à 60 mois, qui passe à 15 à 35 mois chez les sujets de plus de 60 ans. La maladie est cependant potentiellement curable, chez 30 à 40% des patients, notamment chez les patients les plus jeunes.

L'âge et l'état fonctionnel selon l'indice de Karnofsky (IK) (Annexe 3) au diagnostic sont les 2 grands facteurs pronostiques clairement identifiés. Ils ne rendent cependant que très partiellement compte de l'hétérogénéité pronostique.

II. Biomarqueurs solubles : Interleukines 10 et IL6

II.1. Physiopathologie

Les cytokines sont des protéines de bas poids moléculaire produites par plusieurs types cellulaires et notamment par les cellules du système immunitaire. On distingue plusieurs types : les interleukines, les chimiokines, la famille du TNF, les interférons et les *colony stimulating factors* (CSF).

Les cytokines sont capables de stimuler ou d'inhiber la prolifération ou la survie cellulaire, d'orienter la différenciation cellulaire ou d'activer les fonctions ou la capacité migratoire de cellules cibles.

On distingue sur le plan fonctionnel des cytokines pro-inflammatoires (ex : IL-1, TNF, IL-6 et chimiokines), des cytokines anti-inflammatoires (ex. : IL-10, IL-1Ra) et des cytokines immunomodulatrices.

La majorité des cytokines agissent dans le micro-environnement du lieu de production selon différents modes possibles : paracrine, juxtacrine ou autocrine (par action sur la cellule qui l'a produite). De très faibles doses sont nécessaires pour exercer leur action biologique (du nanomolaire au picomolaire). Ainsi les concentrations circulantes ne sont pas représentatives des productions locales.

Chez les patients atteints par une maladie néoplasique, les productions de cytokines sont généralement dérégulées.

II.1.1. Interleukine 10 et 6

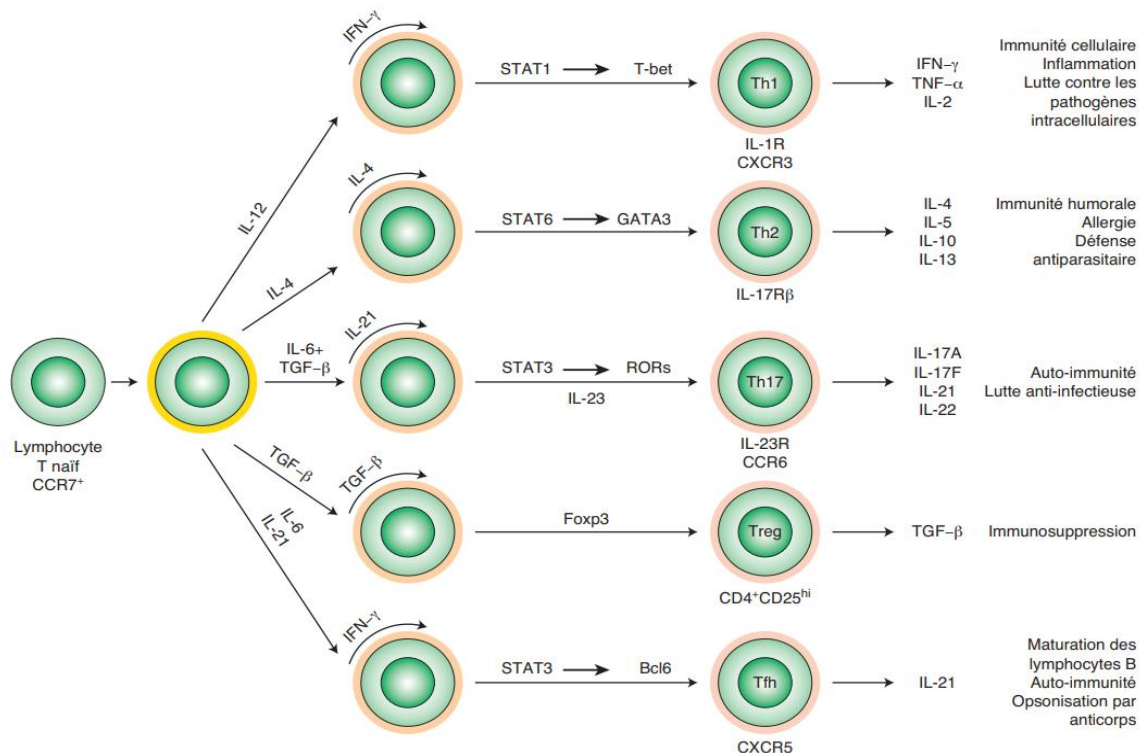


Figure 5. Différenciation fonctionnelle des lymphocytes T CD4+

Issue de l'EMC « Cytokines et chimiokines : méthodes d'exploration et intérêt clinique »

II.1.1.1. IL10

L'IL-10 est une cytokine pléiotropique produite par les lymphocytes T CD4 + de type 2 (Th2) (*Figure 6*), ainsi que par les monocytes et les macrophages, et les lymphocytes B normaux et néoplasiques.

L'IL-10 présente plusieurs rôles :

- Inhibition de la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires
- Inhibition sur les réponses lymphocytaires de type Th1
- Action stimulatrice sur les lymphocytes B en induisant leur prolifération et leur différenciation de manière autocrine

L'IL-10 joue donc un rôle primordial dans les réponses anti-inflammatoires et pourrait participer à la pathogénèse des lymphomes par deux actions : en augmentant la prolifération des lymphocytes B, et en diminuant les réponses inflammatoires susceptibles de contrôler cette prolifération lymphomateuse [16]. En effet, l'IL10 agirait comme un facteur de croissance des lymphocytes B [17] et comme un activateur de la voie anti-apoptose BCL2 [18].

II.1.1.2. IL6

L'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire synthétisée par les lymphocytes B et T mais également les cellules endothéliales, fibroblastes, monocytes/macrophages, et PNN.

L'IL-6 présente un double effet sur les lymphocytes T permettant d'une part de différencier les lymphocytes T CD4+ naïfs en Th17 (*Figure 6*), qui ont un rôle d'inflammation tissulaire et d'auto-immunité, et d'autre part d'inhiber leur différenciation en lymphocytes T régulateurs qui sont immunosuppresseurs.

II.2. Valeur diagnostique

Plusieurs études publiées ces 10 dernières années ont montré la valeur diagnostique de l'IL-10 dans le LCR dans les lymphomes du SNC, une élévation de l'IL-10 étant très en faveur du diagnostic. (tableau 1).

Tableau 1 - Revue de la littérature de la valeur diagnostique d'un taux d'IL-10 élevé

	N	Seuil retenu (pg/ml)	Sensibilité%	Spécificité %
Sasayama et al, 2012	90	9.5	71	100
Rubenstein et al, 2013	220	16.15	64.5	92.6
Sasagawa et al, 2015	45	3	94.7	100
Mabray et al, 2016	87	21.77	62.8	95.5
Nguyen-Them et al, 2016	152	4	88.6	88.9
Song et al, 2016	102	8.2	95.5	96.1

N : nombre total de patients inclus dans l'étude

De plus, lorsque l'on associe dans le LCR le dosage de l'IL6 à celui de l'IL10 avec un rapport IL10/IL6 > 1, cela augmente la spécificité diagnostique du test en faveur du diagnostic de LCP [19].

Ainsi, le taux d'IL10 dans le LCR semble être un marqueur biologique robuste pour le diagnostic du LCP et son dosage en routine est donc recommandé devant toute suspicion de LCP. Cependant, sa négativité ne permet pas de rejeter le diagnostic de LCP.

II.3. Valeur pronostique

Plusieurs études ont montré que le taux d'IL-10 dans le LCR était un facteur pronostique dans les LCP, à la fois avant [20] et à la fin du traitement [21], un taux d'IL-10 plus élevé dans le LCR étant associé à un pronostic plus défavorable.

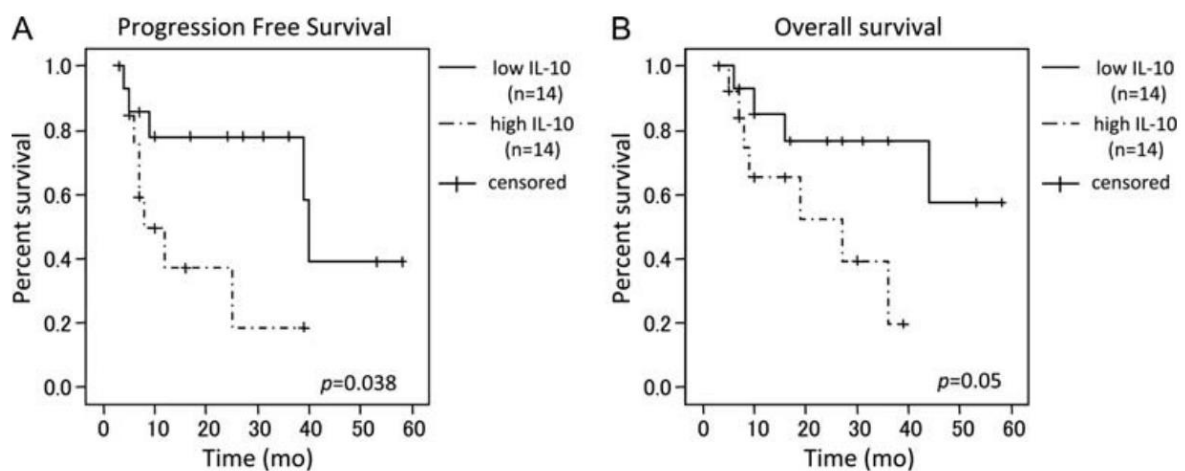


Figure 6 - PFS (A) et OS (B) avant traitement selon le taux d'IL-10 initial avant traitement d'induction

Issu de l'étude de T. Sasayama et al. parue dans Neuro-oncology en 2012 [20]

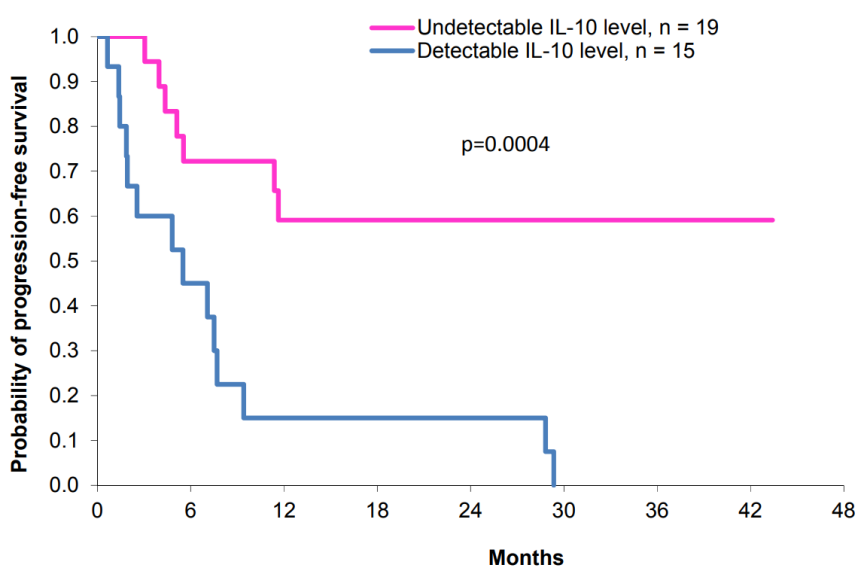


Figure 7 - Probabilité de progression-free survival (PFS) à 30 mois avant traitement d'induction chez des patients en réponse partielle ou complète en fin de traitement

Issu de l'étude de L. Nguyen-Them et al. parue dans le European Journal of Cancer en 2016 [21]

III. Objectifs de l'étude

Le LCP est une maladie agressive dont le pronostic reste mauvais du fait notamment d'un important risque de rechute.

En dépit d'un taux de réponse objective élevé (75%) obtenu à l'évaluation précoce pendant le traitement d'induction [3], le risque de rechute dans les mois suivants est important et imprévisible.

L'IL10 est un biomarqueur dont le dosage de routine est simple et qui contribue au diagnostic du LCP. De plus l'IL10 semblerait jouer un rôle dans le développement du lymphome.

Dans la littérature plusieurs études ont montré sa valeur pronostique dans le LCP avant traitement [20] et à la fin du traitement d'induction [21] lorsque son taux est élevé.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la valeur pronostique du taux d'IL10 précoce, réalisé à deux mois du début du traitement d'induction dans les LCP chez les patients en réponse complète ou partielle à l'évaluation précoce.

Matériels et méthodes

Nous avons sélectionné rétrospectivement à partir de la base de données française du réseau expert français LOC (« Lymphomes Oculo-Cérébraux) » les patients adultes immunocompétents traités à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et à l'institut Curie pour un LCP diagnostiqué entre Janvier 2019 et Juillet 2022 selon les critères suivants :

- Diagnostic histologique de lymphome B diffus à grandes cellules ;
- Chimiothérapie d'induction à base de MTX à haute dose ;
- Réponse complète ou partielle selon les critères IPCG sur l'évaluation faite à deux mois du début du traitement d'induction ;
- Disponibilité d'un dosage de l'IL-10 dans le LCR à deux mois du début du traitement d'induction (e-IL10)

La base de données a été approuvée par le CPP du centre coordinateur et par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit.

Un examen cytologique et un immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux (CMF) ont été réalisés sur tous les prélèvements de LCR.

Le taux d'IL10 et d'IL6 dans le LCR a été mesuré par la technique « cytometry bead array » (CBA) par BD Biosciences utilisant un cytomètre FACSCanto II, avec une limite de détection fixée à 2.5 pg/mL. Dans cette étude, le taux d'IL10 était donc classé comme détectable si ≥ 2.5 pg/ml) ou indétectable si < 2.5 pg/ml).

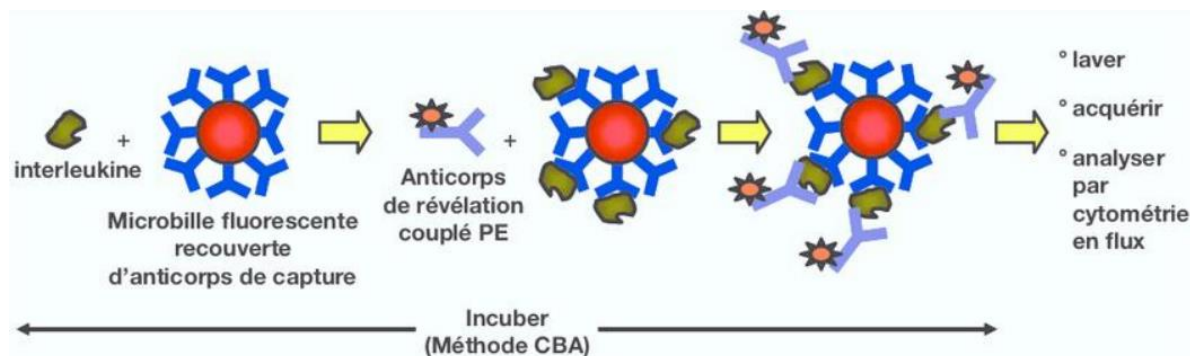


Figure 8. Méthode de dosage des cytokines par CBA
issu de Lehman, *Annales de Biologie Clinique*, 2009 [22]

La survie sans progression (PFS) est définie comme la durée entre le diagnostic et la progression ou le décès quel qu'en soit la cause. La survie globale (OS) est définie comme la durée entre le diagnostic et le décès quel qu'en soit la cause.

Le taux de survie a été calculé en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Le test de log-rank a été utilisé pour comparer des courbes de survie sans progression ou de survie globale.

Par la suite, des rapports de risque bruts (HR) entre les groupes ont été obtenus à l'aide d'une analyse univariée selon le modèle de risque proportionnel de Cox.

Résultats

30 patients (13 femmes, 17 hommes) ont répondu aux critères de sélection (*Tableau 1*).

Au diagnostic initial, leur âge médian était de 62 ans (intervalle : 36 à 85 ans) et leur indice de Karnofsky (IK) médian était de 70 (intervalle : 30 à 90) (*Annexe 3*).

Tous les patients présentaient un lymphome avec localisation cérébrale, associée à une atteinte méningée (N = 10) et/ou intraoculaire (N = 2).

Tableau 2. Caractéristiques initiales de la population

	Population totale (n=30)	e-IL10 détectable (n = 8)	e-IL10 indétectable (n = 22)
Age			
< 70 ans	20 (67%)	6 (75%)	14 (64%)
≥ 70 ans	10 (33%)	2 (25%)	8 (36%)
IK			
< 70	12 (40%)	4 (50%)	8 (36%)
≥ 70	18 (60%)	4 (50%)	14 (64%)
Sexe			
Féminin	13 (43%)	4 (50%)	9 (41%)
Masculin	17 (57%)	4 (50%)	13 (59%)
Localisation de l'atteinte			
Cerveau seul	12 (40%)	1 (13%)	11 (50%)
Cerveau + IO	2 (6%)	1 (13%)	1 (5%)
Cerveau + LCR	10 (33%)	4 (50%)	6 (27%)
Cerveau+ LCR + IO	0	0	0
Cerveau et absence de données LCR	6 (20%)	2 (25%)	4 (18%)
Taux d'IL-10 initial dans le LCR			
Pas de donnée	8 (27%)	2 (25%)	6 (27%)
Indétectable (< 2.5pg/mL)	1 (3%)	0	1 (5%)
Détectable (> 2.5pg/mL)	21 (70%)	6 (75%)	15 (68%)
2.5-50 pg/mL	13/21 (62%)	3/6	10/15 (67%)
50-100pg/mL	4/21 (19%)	2/6	2/15 (13%)
≥ 100 pg/mL	4/21 (19%)	1/6	3/15 (20%)
Ratio IL10 :IL6 initial			
Pas de donnée	8 (27%)	2 (25%)	6 (27%)
> 1	21 (70%)	6 (75%)	15 (68%)
< 1	1 (3%)	0	1 (5%)
Traitement de 1ère ligne			
MTX haute dose	30 (100%)	8 (100%)	22 (100%)
Rituximab	26 (87%)	8 (100%)	18 (82%)
(R)-MPVA	26 (87%)	7 (88%)	19 (86%)
(R)-MTX-AraC	4 (13%)	1 (13%)	3 (14%)

IK = indice de Karnofsky, IO = intra-oculaire ; MTX = méthorexate ; R-MPVA = Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, Vincristine, Aracytine ; AraC = Aracytine.

22 patients avaient eu un dosage de l'IL10 dans le LCR avant le début du traitement. L'IL10 initiale était détectable dans 21 cas /22 (taux médian 27.7pg/mL, intervalle : 3-1844 pg/mL), avec un ratio IL10/IL6 > 1 dans 21 cas (intervalle : 0 à 40.4).

A l'évaluation à 2 mois du début du traitement d'induction, 26 patients étaient en RP et 4 en RC et l'e-IL10 était indétectable chez 22 patients et détectable chez 8 patients avec les valeurs suivantes: 105, 30, 20, 16, 14, 10, 6, 3 pg/ml (*Annexe 4*).

Les caractéristiques initiales des patients avec e-IL10 détectable ou indétectable sont rapportées dans le *Tableau 1*. 4/6 patients du groupe avec e-IL10 détectable avaient une atteinte méningée initiale contre 6/18 du groupe avec e-IL10 indétectable ($p = 0.19$).

Dans le groupe de patients avec e-IL10 détectable, l'e-IL10 était supérieure à l'IL10 initiale chez un patient et inférieure chez 5 patients (absence de données initiales chez 2 patients) et le ratio e-IL10/e-IL6 était supérieur à 1 chez tous les patients

A l'évaluation après 2 mois de traitement d'induction, ces 8 patients étaient en RP selon les critères IPCG (1/8 était en RC et 7/8 en RP dans le cerveau et 2/8 patients étaient en RP et 6/8 en RC dans le LCR).

En fin de traitement d'induction, tous les patients du groupe avec e-IL-10 indétectable avaient rechuté, sauf un (celui avec la valeur d'e-IL10 à 3 pg/mL) (2 rechutes cérébrales sans atteinte méningée ou intraoculaire, et 5 rechutes dans le LCR (dont 2 en RC et 3 en RP dans le cerveau). Seulement 4/22 patients du groupe avec e-IL10 indétectable avaient rechuté en fin d'induction (3 dans le LCR, 1 dans le cerveau) ($p = 0.001$).

Le patient avec un taux d'e-IL10 à 3 pg/mL avait refusé la ponction lombaire de fin d'induction et il est toujours en rémission à 14 mois de la fin du traitement de première ligne (pas de traitement de consolidation).

Parmi les 18 patients du groupe e-IL10 indétectable en RP ou RC à la fin du traitement d'induction, 13 ont reçu par la suite un traitement de consolidation avec une chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches (HCT-ASCT) et aucun n'a eu de radiothérapie. 3 patients de ce groupe ont par la suite rechuté, dont 2 rechutes dans la première année suivant la fin du traitement de 1^{ère} ligne.

7/13 patients ont reçu une HCT-ASCT dans le cadre d'une progression, dont 4 patients du groupe avec e-IL10 détectable.

La médiane de suivi était de 16 mois (95% IC : 12 à 20). La PFS médiane était de 24.5 mois (95% IC : 3.3-45.6), 5.8 mois (95% IC : 2.8-8.8) dans le groupe e-IL10 détectable et 28.7 mois (IC 95% : 13.4-43.9) dans le groupe e-IL10 indétectable ($p = 0.0003$) (Figure 3). L'HR en analyse univariée était de 5.2 (95% IC : 1.2 à 21.8) entre le groupe e-IL10 détectable et e-IL10 indétectable.

7 patients sont décédés durant le suivi, 4 du groupe e-IL10 indétectable et 3 du groupe e-IL10 détectable. 5 d'entre eux sont décédés de progression tumorale et 2 de la toxicité des traitements antitumoraux.

La survie globale à 1 an était de 83% (95% IC : 70-98%), 71% (95% IC 45-100%) dans le groupe e-IL10 détectable et 86% (95% IC : 73-100%) dans le groupe e-IL10 indétectable ($p = 0.37$) (Figure 4).

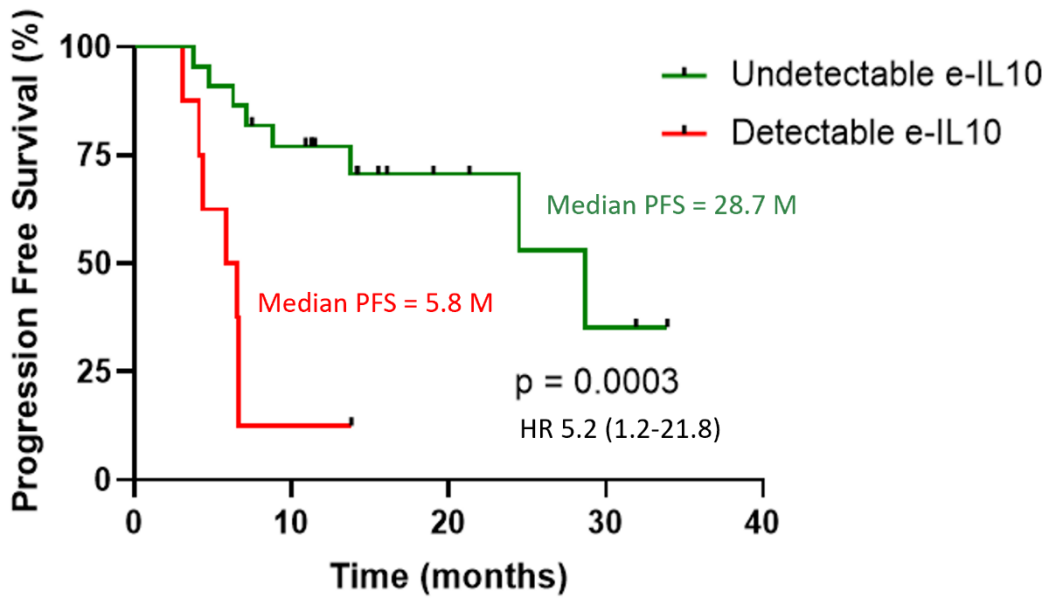


Figure 9. : PFS selon le taux d'e-IL10 dans le LCR

PFS = survie sans progression, p = p-value, HR = Hazard ratio

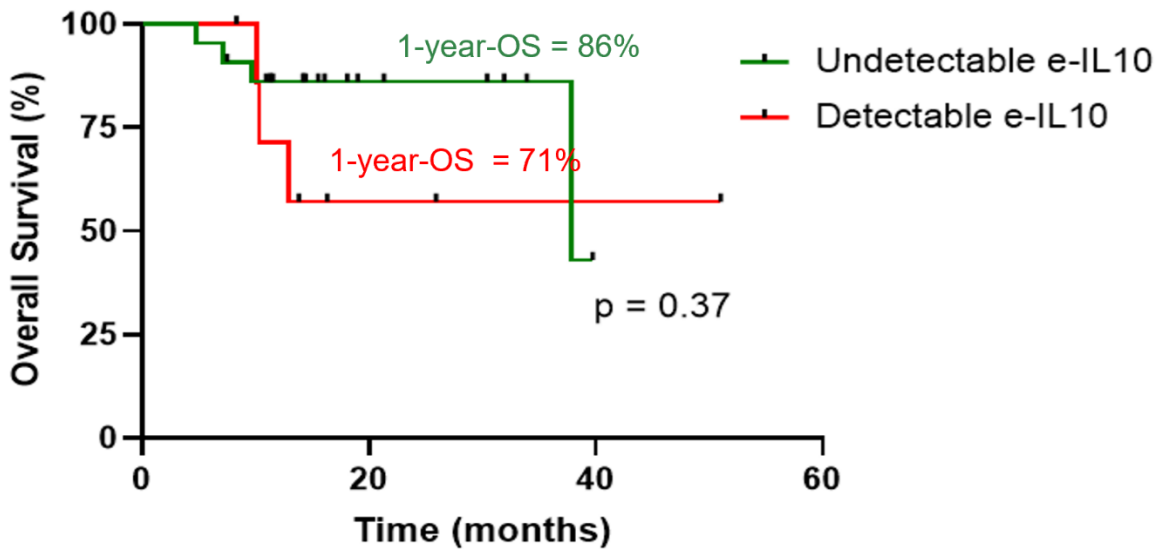


Figure 10. OS selon le taux d'e-IL10 dans le LCR

OS = survie globale, p = p-value.

Discussion

Cette étude montre, pour la première fois, que la persistance d'un taux d'IL10 détectable dans le LCR malgré une réponse objective selon les critères IPCG à l'évaluation à 2 mois du début du traitement d'induction, semble être associée à un risque plus élevé de rechute précoce dans les LPSNC. Il est intéressant de noter que même les patients dont le taux d'e-IL-10 était inférieur au taux initial d'IL-10 dans le LCR semblaient partager ce risque.

Les rechutes de LPSNC sont le plus souvent localisées dans le cerveau [3]. Cependant dans le groupe e-IL10 détectable, on a observé seulement 2/7 rechutes cérébrales contre 5/7 localisations méningées exclusives. La détection de cellules lymphomateuses dans le LCR, malgré la sensibilité de la CMF [23], est toujours un réel challenge. La persistance d'un taux résiduel d'IL10 pourrait être un indicateur de la persistance d'une maladie lymphomateuse résiduelle. D'autres biomarqueurs du LCR, récemment développés dans la maladie, tels que la mutation MYD88 [24-25] ou la détection de l'ADN tumoral circulant [26], pourraient également être intéressants dans ce contexte.

Si un taux d'e-IL-10 détectable est fortement associé à un risque de rechute précoce, un taux d'e-IL-10 indétectable n'est pas toujours associé à un pronostic favorable, puisque 4/22 (18%) de ces patients ont rechuté pendant le traitement d'induction malgré un taux d'e-IL-10 rassurant. Ainsi, d'autres marqueurs pronostiques sont nécessaires dans ce contexte.

Ce travail présente des limites du fait de ses faibles effectifs mais également des biais inhérents à une étude rétrospective.

D'autres études seront nécessaires pour confirmer ces résultats et pour décider de la stratégie thérapeutique à adopter en cas d'e-IL10 élevée malgré une évaluation tumorale rassurante selon les critères IPCG. Cependant, au vu de nos résultats, un suivi rapproché des patients avec un taux d'IL10 précoce détectable peut déjà être préconisé.

Références bibliographiques

- [1] Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, et al. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol* 2007;84:189-199.
- [2] Schiff D, Suman VJ, Yang P, Rocca WA, O'Neill BP. Risk factors for primary central nervous system lymphoma: a case-control study. *Cancer* 1998;82:975-82.
- [3] C.Houillier, C. Soussain, H. Ghesquieres and al ; Management and outcome of primary CNS lymphoma in the modern era An LOC network study. *Neurology*. 2020;94:e1027-e1039.
- [4] The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms
- [5] Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 juill 2017;35(21):2410-8.
- [6] Barajas RF, Jr., Politi LS, Anzalone N, et al. Consensus Recommendations for MRI and PET Imaging of Primary Central Nervous System Lymphoma: Guideline Statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Neuro Oncol* 2021.
- [7] Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE. Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging*. 2008 ;18:411-7
- [8] 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. *Lancet* 2009; 374:1512-20
- [9] Yu J, Du H, Ye X, et al: High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021;11:2125
- [10] Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K, et al: Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, openlabel, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2019;20:216–228.
- [11] Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, 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. *Lancet Haematol*. 2016;3:e217–27.
- [12] Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, et al: Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2019;37:548–557
- [13] Houillier C DS, Taillandier L, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: long-term results of the randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol*. 2022;CO2200491. doi: 10.1200.

- [14] Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al: Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*, 2022;36:1870–1878
- [15] Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034-43
- [16] Cortes J, Kurzrock R. Interleukin-10 in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 1 janv 1997;26(3-4):251-9.
- [17] Rizwan Masood, Ya Zhang, Martha W. Bond. Interleukin-10 Is an Autocrine Growth Factor for Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related B-Cell Lymphoma. *Blood*. 1995; 85(12):3423e30.
- [18] Yves Levy and Jean-Claude Brouet. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest*. 1994;93(1):424-428.
- [19] Song Y, Zhang W, Zhang L, Wu W, Zhang Y, Han X, et al. Cerebrospinal Fluid IL-10 and IL-10/IL-6 as Accurate Diagnostic Biomarkers for Primary Central Nervous System Large B-cell Lymphoma. *Scientific Reports* [Internet]. 2016;6.
- [20] T. Sasayama, S. Nakamizo, M. Nishihara. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro-Oncology* 2012 14(3):368–380, DOI 10.1093/neuonc/nor203
- [21] L. Nguyen-Them, M. Costopoulos, ML Tanguy. The CSF IL-10 concentration is an effective diagnostic marker in immunocompetent primary CNS lymphoma and a potential prognostic biomarker in treatment-responsive patient. *European Journal of Cancer*. 2016. 61 (69e76).
- [22] Lehmann S, Dupuy A, Beaudeau J-L, Lizard G. [Multiplexed analysis for identification and evaluation of novel biomarkers in biological fluids, tissue and cell extracts]. *Ann Biol Clin (Paris)*. août 2009;67(4):381-93.
- [23] S. Quijano, A. Lo'pez, J.M. Sancho et al. Identification of Leptomeningeal Disease in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Improved Sensitivity of Flow Cytometry. *J Clin Oncol*. 2009. 27:1462-1469.
- [24] Ferreri AJM, Calimeri T, Lopedote P, et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patient with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol* 2021;193:497–505 DOI: 10.1111/bjh.17357
- [25] C. Bravetti, M. Degaud, M. Armand et al. Combining MYD88 L265P mutation detection and clonality determination on CSF cellular and cell-free DNA improves diagnosis of primary CNS lymphoma. *Br J Haematol*. 2023 Jun;201(6):1088-1096.

[26] J.A. Mutter, S.K. Alig, M.S. Esfahani et al. Circulating Tumor DNA Profiling for Detection, Risk Stratification, and Classification of Brain Lymphomas. *J Clin Oncol.* 2023 Mar 20;41(9):1684-1694.

Annexes

Annexe 1. 5 ^{ème} édition de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes	42
Annexe 2. Critères de suivi selon l'IPCG.....	43
Annexe 3. Indice de Karnofsky	44
Annexe 4. Caractéristiques du groupe e-IL10 détectable.....	45

Annexe 1. 5^{ème} édition de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Cutaneous follicle centre lymphoma	
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	(Same)
Mantle cell lymphoma	
In situ mantle cell neoplasm	In situ mantle cell neoplasia
Mantle cell lymphoma	(Same)
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma	(Same)
Transformations of indolent B-cell lymphomas	
Transformations of indolent B-cell lymphomas	<i>Not previously included</i>
Large B-cell lymphomas	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
Fibrin-associated large B-cell lymphoma	<i>Not previously included</i> (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)
Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	<i>Not previously included</i>
Plasmablastic lymphoma	(Same)
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	<i>Not previously included</i> , encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4 th edition (<i>plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis</i>)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
Mediastinal grey zone lymphoma	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)
Burkitt lymphoma	
Burkitt lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas	
Primary effusion lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation	
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders, lymphomas associated with HIV infection, among others
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders

Annexe 2. Critères de réponse selon l'IPCG

	IRM	Stéroïdes	Ophtalmologie	LCR
RC (rémission complète)	Pas de prise de contraste	Arrêtés depuis au moins 2 semaines (sauf si indiqués pour une autre pathologie)	Normal → Pas d'évaluation ophtalmologique si OPH1 négative	Pas de cellule tumorale → Pas de PL si PL1 négative
Rcu (rémission complète incertaine)	RC avec prise de contraste < 3 mm au niveau de la biopsie ou sur site avec microsaignement <i>Si pas d'évolution dans le temps = RC</i>	RC radiologique mais stéroïdes non arrêtés	Anomalies mineures mais non spécifiques d'une origine tumorale <i>Si pas d'évolution = RC</i>	Pas de cellule tumorale
RP (rémission partielle)	Diminution de plus de 50% du volume des prises de contraste		Diminution de l'infiltrat du vitré, de la rétine ou du nerf optique mais persistance	Cellules malignes ou suspectes persistantes mais diminution de 50% du volume des prises de contraste cérébrales
Stabilité	Réponse inférieure à la réponse partielle mais sans critère de progression			
Progression	Augmentation de plus de 25% du volume des prises de contrastes Apparition de nouvelles lésions (SNC ou ailleurs)		Progression des lésions (vitré, rétine, nerf optique)	Apparition de cellules tumorales

Annexe 3. Indice de Karnofsky

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

Annexe 4. Caractéristiques de chaque patient du groupe avec e-IL10 détectable

Tableau 3. Annexe 4.

Patient		1	2	3	4	5	6	7	8
Age		58	85	71	67	54	35	64	58
Sexe		F	M	M	F	M	F	F	M
IK au diagnostic		70	30	60	60	80	90	70	30
Localisation tumorale au diagnostic	Cerveau	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	LCR	Oui	UK	Oui	Non	Oui	NC	Oui	Non
	IO	Non	Non	NC	Non	Non	Non	Non	Oui
IL10 dans le LCR au diagnostic (pg/mL)		41	NC	7	21.5	79	NC	230	55
IL-10/IL-6 dans le LCR au diagnostic		13.7	NC	2.8	3.1	15.8	NC	8.9	6.1
Réponse à l'évaluation à 2 mois(IPCG)		RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP
Réponse à 2 mois dans chaque site	Cerveau :	RC	RP	RP	RP	RP	RP	RP	RP
	LCR :	RP	RC	RC	RC	RP	RC	RC	RC
	IO :	RC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
e-IL-10 dans le LCR		105	14	6	16	30	3	20	10
e-IL-10/IL-6 dans LCR		13.1	2.3	2.0	5.3	10.0	1.2	4.0	1.7
Rechute durant le traitement de 1ère ligne		Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Localisation de la rechute	Cerveau	LCR	Cerveau	LCR	LCR	LCR	???	Cerveau	LCR
	LCR,								
	IO ?								
PFS (mois)		6.6	6.6	3.1	5.8	4.4	11.9	4.1	6.5
OS (mois)		13.6	12.9	8.3 +	9.3 +	40.6 +	11.9 +	10.1	25.9 +

NC : non connu ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; IO : intra-oculaire

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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Valeur pronostique du dosage de l'IL10 dans le LCR à 2 mois du début du traitement d'induction dans le lymphome cérébral primitif. Une étude du réseaux LOC.

Introduction : Malgré un taux de réponse élevé lors de la première évaluation pendant la chimiothérapie d'induction, le risque de rechute précoce reste élevé et imprévisible chez les patients souffrant de lymphomes primaires du SNC (PCSNL). Notre objectif est d'évaluer la valeur pronostique du taux précoce d'IL-10 dans le liquide céphalorachidien (LCR) (e-IL-10), réalisé après 2 mois de chimiothérapie d'induction.

Méthodes : Nous avons sélectionné rétrospectivement les PCSNL qui étaient en réponse complète (CR) ou partielle (PR) à l'évaluation à 2 mois d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de méthotrexate à forte dose et pour lesquels le taux d'e-IL-10 était disponible.

Résultats : Trente patients (âge médian : 62 ans, atteinte cérébrale dans 30/30, atteinte du LCR dans 10/30, taux médian d'IL-10 dans le LCR : 27,5 pg/ml) ont répondu aux critères de sélection. L'e-IL-10 était indétectable chez 22 patients et détectable chez 8 patients. À la fin du traitement d'induction, 7/8 et 4/22 des patients dont l'e-IL-10 était détectable ou indétectable avaient vu leur maladie progresser, respectivement ($p=0,001$). La SSP médiane était de 5.8 mois et de 28.7 mois dans le groupe avec e-IL-10 détectable et indétectable, respectivement ($p=0,0003$).

Conclusion : Nos résultats suggèrent que, malgré une réponse objective, la persistance d'un e-IL-10 détectable est associée à un risque élevé de rechute précoce dans le PCNSL. Un suivi plus étroit de ces patients est justifié.

Mots-clés : Lymphome primaire du SNC; Taux précoce d'IL10 dans le liquide céphalorachidien; Biomarqueur pronostique

Prognostic value of CSF IL-10 at the 2-month assessment after the start of induction chemotherapy in primary CNS lymphomas. A LOC network study

Background: Despite a high response rate at the first evaluation during induction chemotherapy, the risk of early relapse remains high and unpredictable in patients suffering from primary CNS lymphomas (PCSNL). We aim to assess the prognostic value of early cerebrospinal fluid (CSF) IL-10 level (e-IL-10), performed after 2 months of induction chemotherapy.

Methods: We retrospectively selected PCSNL who were in complete (CR) or partial response (PR) at the 2-month evaluation of a high-dose methotrexate-based 1st line chemotherapy and for whom e-IL-10 was available.

Results: Thirty patients (median age: 62 years, brain involvement in 30/30, CSF involvement in 10/30, median baseline CSF IL-10: 27.5 pg/ml) met the selection criteria. e-IL-10 was undetectable in 22 patients and detectable in 8 patients. At the end of induction treatment, 7/8 and 4/22 patients of the patients with detectable and undetectable e-IL-10 had experienced progressive disease, respectively ($p=0.001$). Median PFS was 5.8 months and 28.7 months in the group with detectable and undetectable e-IL-10, respectively ($p=0.0003$).

Conclusion: Our results suggest that, despite an objective response, the persistence of a detectable e-IL-10 is associated with a high risk of early relapse in PCNSL. A closer follow-up of these patients is warranted.

Keywords : Primary CNS lymphoma ; Early cerebrospinal fluid IL10 rate ; Prognostic biomarker.

