

## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 avril 2024

Par ASMANI Dylan

Né le 18 juin 1996 à Lyon 3<sup>ème</sup>

### **Caractéristiques électrocliniques des neurolymphomatoses : une étude française multicentrique.**

Thèse dirigée par le Professeur Laurent MAGY et le Docteur Simon FRACHET

Examineurs :

M. le Professeur Philippe COURATIER, Président du jury.

M. le Professeur Laurent MAGY, Co-directeur de thèse.

M. le Docteur Simon FRACHET, Co-directeur de thèse.

M. le Professeur Arnaud JACCARD, Assesseur.

M. le Docteur Samuel NAUDIN, Membre invité.







## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 avril 2024

Par ASMANI Dylan

Né le 18 juin 1996 à Lyon 3<sup>ème</sup>

### **Caractéristiques électrocliniques des neurolymphomatoses : une étude française multicentrique.**

Thèse dirigée par le Professeur Laurent MAGY et le Docteur Simon FRACHET

Examineurs :

M. le Professeur Philippe COURATIER, Président du jury.

M. le Professeur Laurent MAGY, Co-directeur de thèse.

M. le Docteur Simon FRACHET, Co-directeur de thèse.

M. le Professeur Arnaud JACCARD, Assesseur.

M. le Docteur Samuel NAUDIN, Membre invité.



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

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

<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>YERA</b> Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

### **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
<b>VANDROUX</b> David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

### **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> 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)

**Maitre de Conférences des Universités de Médecine Générale**

**RUDELLE** Karen

**Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale**

**HOUDARD** Gaëtan

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

**LAUCHET** Nadège

(du 01-09-2023 au 31-08-2026)

**Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**BAUDOT** Pierre-Jean

(du 01-09-2023 au 31/08/2026)

**BUREAU-YNIESTA** Coralie

(du 01-09-2022 au 31-08-2025)

**SEVE** Léa

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

**Professeurs Emérites**

**ALDIGIER** Jean-Claude

du 01-09-2022 au 31-08-2023

**DARDE** Marie-Laure

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

**MABIT** Christian

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

**MERLE** Louis

du 01-09-2019 au 31-08-2023

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie

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

**TREVES** Richard

du 01-09-2023 au 31-08-2024

**VALLAT** Jean-Michel

du 01-09-2023 au 31.08.2024

**VIROT** Patrice

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

**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>ABDALLAH</b> Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
<b>BOYER</b> Claire	NEUROLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>CUSSINET</b> Lucie	ORL
<b>FERRERO</b> Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
<b>FRAY</b> Camille	PEDIATRIE
<b>GRIFEUILLE</b> Pauline	IPR
<b>HERAULT</b> Etienne	PARASITOLOGIE
<b>JADEAU</b> Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
<b>KHAYATI</b> Yasmine	HEMATOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LAIDER</b> Clémence	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>PERANI</b> Alexandre	GENETIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>SERVASIER</b> Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ABDELKAFI</b> Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>ADJOBIMEY</b> Mênouli	MEDECINE DU TRAVAIL
<b>AGUADO</b> Benoît	PNEUMOLOGIE
<b>ANNERAUD</b> Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
<b>AUBOIROUX</b> Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
<b>BAUDOIN</b> Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERENGER</b> Adeline	PEDIATRIE
<b>BLANCHET</b> Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOUTALEB</b> Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
<b>BURGUIERE</b> Loïc	SOINS PALLIATIFS
<b>CAILLARD</b> Pauline	NEPHROLOGIE
<b>CATANASE</b> Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CHASTAINGT</b> Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COLLIN</b> Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>COUMES-SALOMON</b> Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
<b>DELPY</b> Teddy	NEUROLOGIE
<b>DU FAYET DE LA TOUR</b> Anaïs	MEDECINE LEGALE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FRACHET</b> Simon	NEUROLOGIE
<b>GADON</b> Emma	RHUMATOLOGIE
<b>GEROME</b> Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>GOURGUE</b> Maxime	CHIRURGIE CARDIOVASCULAIRE
<b>LADRAT</b> Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAPLACE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE
<b>LEMACON</b> Camille	RHUMATOLOGIE
<b>LOPEZ</b> Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
<b>MEYNARD</b> Alexandre	NEUROCHIRURGIE
<b>MOI BERTOLO</b> Emilie	DERMATOLOGIE



A la mémoire de mon grand-père Marcel

## Remerciements

---

*Aux très chers membres du jury,*

Au **Professeur Philippe COURATIER**. Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Votre altruisme et votre humanité envers les patients et le personnel font figures d'exemple.

Au **Professeur Laurent MAGY**. Il n'est pas possible de décrire toute l'admiration que je vous porte en ces quelques lignes. Par la transmission de votre savoir, vos nombreuses anecdotes et votre bonne humeur quotidienne, vous avez contribué à faire de mon internat le meilleur qu'il puisse être. Vous avez acquis à jamais mon plus profond respect.

Au **Professeur Arnaud JACCARD**. Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer et d'apporter votre expérience d'hématologue sur ce travail de thèse.

Au **Docteur Simon FRACHET**. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance pour ce projet de thèse. Ta disponibilité, tes conseils avisés et tes remarques toujours pertinentes ont grandement facilité l'accomplissement de ce travail. Je suis quotidiennement impressionné par tes connaissances et la sagesse dont tu fais déjà preuve. Je m'estime chanceux de pouvoir travailler à tes côtés.

Au **Docteur Samuel NAUDIN**. Je te remercie de participer à l'évaluation de ce travail de thèse. J'ai beaucoup apprécié ton soutien, tes conseils et ta sérénité lors de mes premiers pas en tant que neurologue.

*Au personnel médical,*

Aux **Docteurs Marie CENRAUD** et **Olivier COLIN**. Je ne saurais assez vous remercier pour toute la patience et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. Vous m'avez appris à être organisé, consciencieux et m'avez permis chaque jour d'affûter mon sens clinique. Vous avez façonné le médecin que je suis et vous avez à jamais ma reconnaissance.

Au **Docteur Géraldine LAUTRETTE**. Ces derniers mois passés à apprendre le domaine du sommeil à vos côtés ont été très formateurs. Votre gentillesse, votre patience à toute épreuve et votre compétence m'impressionnent quotidiennement.

Au **Docteur Gael GALLOUEDEC**. Je vous remercie grandement de m'avoir accompagné sur le chemin de cet examen complexe qu'est l'électroneuromyogramme. Je rêve d'obtenir un jour un aussi bon nerf sural que vous.

Aux **Docteurs Laetitia GIMENEZ** et **Alexandre COSNARD**. Je vous remercie pour tous ces mois passés avec vous, votre minutie et votre rigueur dans votre travail sont mes modèles.

Aux **Docteurs Pierre-Marie GONNAUD** et **Joseph TOULOUSE**. Vous avez sans le savoir, par votre bienveillance et la qualité de vos enseignements suscité en moi un intérêt certain pour cette belle spécialité qu'est la neurologie, je vous en suis reconnaissant.

A tous les praticiens des hôpitaux de Limoges et Brive-La-Gaillarde, je pense notamment aux **Professeurs Jean-Michel VALLAT** et **Jean-Luc HOUETO**, aux **Docteurs Maxime MERINDOL**, **Karima GHORAB**, **Mohamed KHALIL**, **Francisco MACIAN**, **Maryse TUILLAS**, **Pauline CHATAINIER**, **Sami BOUKHRIS** et **Frédéric CHAZOT**. Merci pour tous vos précieux conseils.

*A mes co-internes,*

A **Dora**. Tu as initié de ta main un rituel, une coutume voire désormais une tradition. Ce message que je te transmets quotidiennement, dès que l'occasion se présente, effectué parfois sous pression et dans des circonstances plus que discutables est le reflet de toute mon amitié pour toi.

A **Guillaume**, « ma petite princesse », un grand discours ne conviendrait pas à ta personnalité, j'espère que notre amitié saura rester stable dans le temps.

A **Teddy** et **Claire**. Vous avez su, par votre disponibilité et vos nombreux conseils, montrer le chemin à tous vos plus jeunes co-internes. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir accompagné et soutenu tout le long de mon internat.

A mes compagnons de neurologie : **Abetare, Joseph, Emilie S, Lucas L, Lucas M, Héroïse, Alexandre, Emilie J, Baptiste, Azhar, Nicolas** et **Etienne** et aux nombreux internes venus d'ailleurs dont j'ai pu croiser le chemin l'espace d'un semestre : **Julie, Maxime, Rodolphe, Sandra, Charlotte, Clémentine** et **Matthieu**. Merci pour tous ces moments inoubliables, vous m'avez aidé à surmonter un nombre incalculable de galère, sans vous l'internat serait bien triste.

*Au personnel paramédical,*

A **Sébastien, Elizabeth, Selma** et **Christian**. Je vous remercie pour tous vos conseils dans vos domaines respectifs.

A **Marie S**. Travailler avec une infirmière aussi humaine et bienveillante envers les patients ne peut que conduire à une meilleure prise en charge. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés et te souhaite le meilleur pour ta nouvelle aventure à Nantes.

A **Laurane, Coralie, Carole** et **Céline**. Vous ne m'avez absolument pas ménagé lors de mon passage en USINV mais je sais que derrière votre caractère bien trempé, se cachent les intentions les plus bienveillantes.

Au **personnel paramédical de Limoges** : Séverine, Loriane, Marie-Claire, Fabienne, Adeline, Isabelle, Laura, Sylvie, Claire B, Julie, Tiffany, Amélie, Carine, Marie C, Christelle, Francine, Mamadou, Nicolas, Dorian, Manu, Enrique, Fabien, Marie-Béatrice, Sandrine, Chloé, Maude, Roselyne, Jacqueline, Laurence, Béatrice, Marie, Aïcha, Corinne, Benjamin, Caroline et au **personnel de Brive** : Coline, Loïc, Maryline, Gaëlle, Cécile, Céline, Sandrine, Priscilla, Manon, Ionut, Luc, Marie.

Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et de toujours agir avec humanité.

A **Lilian** et à **Célestine**. Nos chemins se sont croisés un court moment, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous et de bénéficier de votre savoir de neuropsychologue. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A **Olivia** et **Nadine**. Merci pour votre efficacité et votre disponibilité à toute épreuve. J'ai grandement apprécié travailler à vos côtés.

*A mes proches,*

A mes amis de longue date : **Tony, Théo, Jacques, Guillaume, Arnaud** et **Flora**. Tant de souvenirs, tant de rires, tant de moments gravés à jamais dans ma mémoire. Je ne compte plus tous les merveilleux instants passés avec vous. La distance rend certes ces instants plus rares mais j'espère qu'ils sauront perdurer dans le temps. Sachez que j'ai souvent une pensée pour vous.

A mes **beaux-parents, Myriam et Jean**. Merci pour votre accueil, les repas dominicaux et votre humour.

A ma **famille**, à mes **grands-parents**. Merci pour tout votre amour.

A mes **frères et sœurs, Johanna, Robin et Cassandre**. En tant qu'aîné je vous serai toujours supérieur mais je reste admiratif de votre parcours et de vos efforts. Vous êtes toujours dans mon cœur et je serai toujours là pour vous.

A mes **parents**. L'éducation et l'amour que vous m'avez prodigués, ainsi que les valeurs que vous m'avez transmises m'ont permis d'arriver là où j'en suis. Je ne pourrai jamais assez vous exprimer toute la gratitude que j'ai envers vous. Vous avez été et êtes toujours mes piliers.

Et pour finir, à mon **épouse, Charlotte**. Sans qui tout cela n'aurait aucun sens. C'est ton amour et ton soutien inconditionnel qui me comblent chaque jour de bonheur. Mon amour pour toi n'a aucune limite.

A ma **filie Constance**, ta venue dans ce monde est la plus belle chose qui me soit arrivée. J'ai déjà tant d'amour pour toi.

## 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

---

EAN : European Academy of Neurology

EBV : Epstein-Barr Virus

ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ENMG : Electroneuromyogramme

FDG : Fluorodéoxyglucose

HHV8 : Herpèsvirus humain type 8

HTLV-1 : Virus T-lymphotrophique humain 1

INCA : Institut national du cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDH : Lacticodéshydrogénase

NFS : Numération formule sanguine

NK : Lymphocytes Natural Killer

ONLS : Overall Neuropathy Limitation Scale

PAMG : Potentiel d'action musculaire global

PIDC : Polyradiculonévrite Inflammatoire Démyélinisante Chronique.

PCR : Polymerase Chain Reaction

SNP : Système nerveux périphérique.

TEP : Tomographie par émission de positons

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# Table des matières

---

I. INTRODUCTION GENERALE .....	21
I.1. LE LYMPHOME .....	21
I.1.1. Définition.....	21
I.1.2. Epidémiologie .....	21
I.1.3. Diagnostic.....	22
I.1.4. Stadification .....	23
I.1.5. Traitement .....	23
I.2. NEUROLYMPHOMATOSE.....	24
I.2.1. Définitions et Généralités .....	24
I.2.2. Clinique .....	24
I.2.3. Examens paracliniques .....	25
I.2.3.1 La biopsie nerveuse .....	25
I.2.3.2 Le TEP-scanner.....	26
I.2.3.1 L'IRM.....	28
I.2.3.1 L'échographie de nerf .....	29
I.2.3.1 La ponction lombaire.....	30
I.2.3.1 L'électroneuromyogramme .....	30
I.2.4. Traitement .....	30
II. ARTICLE .....	32
II.1. Introduction.....	32
II.2. Matériels et méthodes .....	33
II.2.1. Design de l'étude.....	33
II.2.2. Evaluation clinique .....	33
II.2.3. Electroneuromyogramme .....	34
II.2.4. Ethiques.....	34
II.2.5. Analyse statistiques .....	34
II.3. Résultats.....	35
II.3.1. Population de l'étude.....	35
II.3.2. Conduction nerveuse et PIDC.....	37
II.3.3. Neurolymphomatoses primaire et secondaire.....	40
II.4. Discussion.....	41
 Références bibliographiques.....	 43
Annexes .....	49
Serment d'Hippocrate.....	72

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Evolution des taux d'incidence du lymphome B diffus à grandes cellules entre 1995 et 2018, en France métropolitaine, par âge et sexe (INCA 2019) .....	22
Figure 2 : TEP-scanner avec lésions du plexus brachial droit et en axillaire gauche se majorant au TEP-scanner de contrôle. D'après Salm et al .....	27
Figure 3 : Lésions du plexus brachial gauche régressant sur TEP-scanner de réévaluation à 3 mois post-chimiothérapie. D'après Salm et al .....	27
Figure 4 : IRM sagittale T2 avec saturation de graisse retrouvant une hypertrophie fusiforme du nerf sciatique droit et un hypersignal T2 graisseux. D'après DeVries et al .....	28
Figure 5 : Echographie du creux poplité gauche trouvant une masse avec un aspect « d'œuf au plat ». D'après Lee et al .....	29
Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier évaluant la survie globale et sans progression de la maladie des patients traités ou non par Rituximab. D'après Khurana et al .....	31
Figure 7 : Bloc de conduction de 34% sur le segment coude – sous-coude du nerf ulnaire gauche .....	39

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec neurolymphomatoses..... 36

Tableau 2 : Caractéristiques électrophysiologiques des nerfs moteurs chez les patients avec neurolymphomatose ..... 38

Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques cliniques et neurophysiologiques entre les neurolymphomatoses primaire et secondaire ..... 40

# I. INTRODUCTION GENERALE

---

## I.1. LE LYMPHOME

### I.1.1. Définition

Les lymphomes représentent un ensemble de tumeurs malignes affectant le système lymphatique, caractérisées par une prolifération incontrôlée de lymphocytes B ou T à divers stades de différenciation. Traditionnellement, on distingue les lymphomes non hodgkinien (90% des cas de lymphomes malins) des lymphomes hodgkiniens (10% des cas), ces derniers se manifestant par des caractéristiques cliniques spécifiques et un pronostic généralement plus favorable.

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe d'hémopathies hétérogènes avec de multiples sous-types, parmi lesquels les lymphomes B prédominent. Ces derniers dérivent des lymphocytes B, dont la fonction principale réside dans la production d'anticorps.

### I.1.2. Epidémiologie

En 2018, les lymphomes occupaient la sixième position parmi les cancers les plus fréquents chez l'adulte en France<sup>1</sup>. Son incidence, notamment celle du lymphome B diffus à grandes cellules est en progression dans le pays<sup>2</sup> (**Figure 1**).

Les lymphomes non hodgkiniens se classent au premier rang des hémopathies et représentent environ 3% des cancers dans le monde. Parmi eux, les sous-types prévalents sont le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome folliculaire<sup>3</sup>.

Bien que 95% des cas de lymphomes soient sporadiques, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Certains sont non modifiables, tels que l'association à certaines maladies auto-immunes (comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus, la sclérodémie), l'immunodépression, un antécédent de radiothérapie ou une infection par divers virus (VIH, EBV, HHV8 et HTLV-1 principalement). D'autres facteurs sont modifiables, comme le tabagisme, l'obésité ou une carence en vitamine D<sup>3</sup>.

### Lymphome diffus à grandes cellules B

Âge (années)	Homme			Femme		
	Taux <sup>(1)</sup> 1995	Taux <sup>(1)</sup> 2018	VAM <sup>(2)</sup> (%) et [IC 95%]	Taux <sup>(1)</sup> 1995	Taux <sup>(1)</sup> 2018	VAM <sup>(2)</sup> (%) et [IC 95%]
40	2,8	3,5	1,1 [0,7 ; 1,5]	1,8	2,2	0,8 [-1,0 ; 2,7]
50	4,9	6,3	1,1 [0,7 ; 1,5]	3,1	4,4	1,5 [0,0 ; 3,0]
60	10,2	13,1	1,1 [0,7 ; 1,5]	6,2	8,0	1,1 [0,0 ; 2,3]
70	19,2	24,7	1,1 [0,7 ; 1,5]	13,3	14,1	0,3 [-0,7 ; 1,2]
80	32,0	41,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	20,5	27,3	1,3 [0,4 ; 2,2]

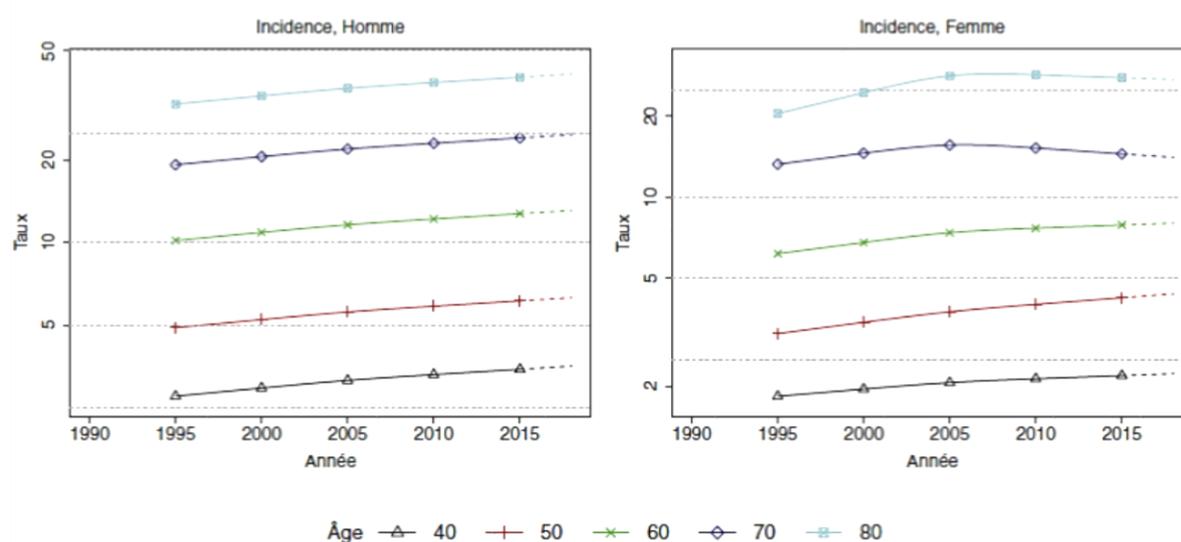


Figure 1: Evolution des taux d'incidence du lymphome B diffus à grandes cellules entre 1995 et 2018, en France métropolitaine, par âge et sexe (INCA 2019)<sup>2</sup>.

### I.1.3. Diagnostic

Dans la grande majorité des cas, le lymphome se traduit par une hypertrophie tumorale du tissu lymphoïde. Cela se présente souvent par la découverte d'une adénopathie indolore, habituellement de grande taille (> 2 centimètres) et évoluant depuis plus de 3 mois. Parfois la détection du lymphome survient à l'occasion d'un bilan de splénomégalie ou d'une hépatomégalie.

Dans les stades avancés, des manifestations systémiques peuvent apparaître, telles qu'une altération inexplicée de l'état général, une fièvre prolongée ou des sueurs profuses nocturnes<sup>4</sup>.

Le diagnostic du lymphome repose sur l'analyse morphologique, cytologique, immunohistochimique et cytogénétique d'un échantillon de tissu pathologique obtenu lors d'une biopsie ganglionnaire<sup>4</sup>. Les conclusions de cette analyse permettront d'identifier le sous-type de lymphome conformément à la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé datant de 2022<sup>5</sup>.

#### **I.1.4. Stadification**

L'évaluation du stade du lymphome nécessite la réalisation d'un bilan d'extension incluant :

- Un bilan biologique comprenant l'hémogramme, l'évaluation de la fonction hépatique et rénale ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques.
- Des examens d'imagerie tels qu'une radiographie pulmonaire, et surtout la réalisation d'un TEP-scanner (pour les lymphomes ayant une affinité pour le FDG) ou d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (pour les lymphomes sans affinité pour le FDG). Ces examens sont essentiels pour déterminer le stade du lymphome. Le TEP-scanner possède une sensibilité suffisante pour détecter une éventuelle extension du lymphome à la moelle osseuse. Ainsi, le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire ne sont plus indiqués dans les lymphomes hodgkiniens lorsque le TEP-scanner a été réalisé.
- Une ponction lombaire est systématiquement réalisée à la recherche d'une atteinte du système nerveux central pour les lymphomes agressifs<sup>6</sup>.

A la suite de ces examens, l'évaluation du stade du lymphome s'effectue selon la classification d'Ann-Arbor pour les lymphomes hodgkiniens et, pour les lymphomes non-hodgkiniens, par le biais de divers scores adaptés à chaque sous-type de lymphome. Cette évaluation tient compte de paramètres tels que l'âge du patient, le stade clinique, ainsi que les résultats des examens d'imagerie et des analyses biologique (telles que le LDH et la NFS)<sup>6</sup>.

#### **I.1.5. Traitement**

Les traitements du lymphome sont diversifiés et nombreux, sélectionnés en fonction des caractéristiques propres au patient, au sous-type de lymphome et au stade de la maladie. Cette sélection s'effectue systématiquement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il comporte le plus souvent une polychimiothérapie seule ou pouvant être associée à une immunothérapie, une radiothérapie ou à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>7</sup>.

## I.2. NEUROLYMPHOMATOSE

### I.2.1. Définitions et Généralités

La neurolymphomatose est décrite la première fois par Lhermitte et Trelles<sup>8</sup> en 1934 sous l'appellation « Lymphomatose Périphérique Humaine » faisant référence à la Maladie de Marek ou « Neurolymphomatose aviaire » décrite en 1907. Cette dernière est une zoonose caractérisée par une infiltration lymphomateuse avec notamment une atteinte nerveuse, résultant d'une infection par un alphaherpesvirus<sup>9</sup>. C'est donc une atteinte du système nerveux périphérique secondaire à une hémopathie.

Les causes d'atteinte du système nerveux périphérique secondaire dans un contexte de lymphome sont les suivantes : radioinduites, neuropathies induites par la chimiothérapie (vincristine, bortezomib, brentuximab), auto-immunes paranéoplasiques ou dans le cadre d'une neurolymphomatose<sup>10-11</sup>. Cette dernière est la moins fréquente des atteintes du SNP secondaire à une hémopathie et est liée à une infiltration par des cellules lymphomateuses malignes des nerfs crâniens, d'un plexus, des racines nerveuses ou des nerfs périphériques. Son mécanisme physiopathologique exact n'est à l'heure actuelle pas connu.

La neurolymphomatose est une complication des lymphomes principalement de type B non-hodgkiniens et plus particulièrement des lymphomes B diffus à grandes cellules. Elle peut aussi survenir dans le cadre de lymphomes T<sup>12</sup>, de lymphomes NK<sup>13-14</sup>, de leucémies aiguës et quelques cas ont été rapportés de neurolymphomatoses secondaires à une leucémie lymphoïde chronique<sup>15-16</sup> ou à une macroglobulinémie de Waldenström<sup>17</sup>. La neurolymphomatose peut être le premier symptôme de l'hémopathie (neurolymphomatose primaire) ou survenir chez un patient ayant une hémopathie connue (neurolymphomatose secondaire) et donc signifier une rechute de la maladie.

C'est la présentation clinique des lymphomes au niveau du système nerveux la moins fréquente. Sa prévalence chez les patients avec lymphome B non-hodgkinien est estimée à 0.2% chez l'adulte<sup>18</sup>, quelques cas de neurolymphomatose chez l'enfant ont été également rapportés<sup>19-20</sup>. C'est une entité rare, probablement sous-estimée du fait de sa clinique hétérogène et de la difficulté à la diagnostiquer. En 1976, *Jellinger et al* retrouvaient sur une série autopsique de 145 patients avec lymphome malin systémique presque 40% d'atteintes concomitantes des nerfs périphériques pourtant non diagnostiquées du vivant des patients<sup>21</sup>.

### I.2.2. Clinique

La neurolymphomatose peut avoir un tableau clinique assez hétérogène ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile à poser. Il a même été rapporté seulement 45% de diagnostic ante-mortem sur une cohorte de 72 patients en 2003<sup>18</sup>. Cette difficulté s'explique également par des caractéristiques cliniques ou paracliniques pouvant mimer d'autres affections neurologiques.

Poser le diagnostic est encore plus difficile dans les neurolymphomatoses primaires lorsqu'elle est l'atteinte révélatrice de l'hémopathie et qu'il n'y a donc pas encore de symptômes systémiques associés. Ceci permet d'expliquer les délais assez longs entre le début des symptômes et la pose du diagnostic.

Généralement, la neurolymphomatose se révèle par un tableau de mononeuropathie multiple et ses caractéristiques évocatrices typiques sont la présence d'une douleur intense, d'une évolutivité rapide et le caractère asymétrique des symptômes<sup>22-23</sup>.

En 2003, *Baehring et al*, rapportent une cohorte combinée large de 72 patients avec diagnostic de neurolymphomatose classés en 4 phénotypes cliniques distincts :

- Les neuropathies ou radiculopathies douloureuses (31%).
- Les neuropathies indolores (28%).
- Les atteintes des paires crâniennes douloureuses ou non (21%).
- Les mononeuropathies multiples douloureuses ou non (15%).

Les structures les plus atteintes dans les tableaux de polyneuropathie ou polyradiculonévrite douloureuses sont le plexus lombo-sacré et les racines de la queue-de-cheval. Les atteintes radiculaires cervicales et thoraciques étant bien plus rares<sup>24</sup>. Bourque et al ont, lors d'une revue de la littérature, analysés 23 cas de neurolymphomatoses avec atteinte du plexus lombo-sacré. La majorité étaient des neurolymphomatoses primaires sans autre atteinte nerveuse. Le nerf sciatique était de loin le plus fréquemment atteint (74% des cas) suivi des nerfs tibial postérieur (8.6%) et fibulaire (8.6%) et du nerf fémoral (4%)<sup>25</sup>.

Pour les neuropathies, l'atteinte est généralement sensitivo-motrice mais il est également décrit des atteintes motrices ou sensitives pures<sup>26</sup>. La neurolymphomatose peut également mimer la clinique d'un Syndrome de Guillain-Barré. On retrouve dans la littérature, plusieurs cas de patient présentant un tableau clinique de polyradiculonévrite aiguë<sup>27-28-29-30</sup>, avec un diagnostic histologique ultérieur de neurolymphomatose.

Les nerfs crâniens les plus fréquemment affectés sont le nerf trijumeau, le nerf facial et ceux de l'oculomotricité (nerf abducens et du nerf oculomoteur commun)<sup>18-22-31-32</sup>. De manière beaucoup plus rare, une atteinte du nerf vague, entraînant une paralysie des cordes vocales<sup>33</sup>, ou du nerf cochléo-vestibulaire<sup>34</sup> peut également survenir.

### I.2.3. Examens paracliniques

Le diagnostic de neurolymphomatose est difficile et la clinique seule ne suffit pas pour le poser. Il faut alors s'appuyer sur divers examens paracliniques, le gold-standard restant l'analyse histopathologique de la biopsie nerveuse lorsqu'elle est disponible et que le segment de nerf prélevé est affecté. Lorsque celle-ci n'est pas réalisable, il faudra alors compter sur un faisceau d'arguments paracliniques pour poser le diagnostic comme l'analyse du LCR, l'électroneuromyogramme et l'imagerie (le TEP-scanner, l'IRM plexique et l'échographie nerveuse).

#### I.2.3.1 La biopsie nerveuse

La **biopsie nerveuse** est le gold-standard pour le diagnostic de neurolymphomatose, on étudie le nerf en morphologie, en immunohistochimie et sur fragments congelés. Elle n'est cependant pas réalisée systématiquement, la moitié des patients n'auront pas de biopsie<sup>22</sup>. Son désavantage est son caractère invasif avec la possibilité de séquelles neurologiques lourdes et invalidantes lorsque le site de biopsie concerne les racines nerveuses.

Cependant, la biopsie peut être normale. On recense plusieurs cas de biopsies blanches malgré une confirmation ultérieure du diagnostic lors de l'autopsie<sup>35</sup> ou lors d'une seconde biopsie d'un autre nerf<sup>36</sup>. Le rendement diagnostique d'une biopsie du nerf sural est estimé à 40%<sup>22</sup>. Celui-ci est bien meilleur lorsque la biopsie du nerf est guidée par l'imagerie (TEP-scanner ou échographie nerveuse), avec jusqu'à 88% de rendement de diagnostic positif<sup>22</sup>.

Dans une étude diagnostique sur 74 patients ayant eu une biopsie du plexus brachial, la neurolymphomatose représentait le 3<sup>ème</sup> diagnostic le plus fréquent (8 cas) derrière les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) et les néoplasies mammaires<sup>37</sup>.

La biopsie mettra alors en évidence une infiltration périneurale et épineurale par des cellules lymphocytaires malignes, le plus souvent des lymphocytes B, avec un tropisme périvasculaire et parfois une atteinte endoneurale<sup>38</sup>. L'analyse par amplification PCR pourra mettre en évidence la présence d'une monoclonalité B ou T qui est cruciale dans le diagnostic et permet de distinguer une lymphoprolifération maligne d'un infiltrat cellulaire réactionnel<sup>38</sup>.

### I.2.3.2 Le TEP-scanner

Le **TEP-scanner** est une technique d'imagerie du corps entier non invasive qui a toute sa place dans la démarche diagnostique de neurolymphomatose. Son principe repose sur la mise en évidence des cellules ayant une forte avidité au glucose telles que les cellules tumorales. Cela se fait via l'injection d'un radiotracer analogue glucosé radioactif, le Fluorodéoxyglucose (FDG), suivi de la réalisation d'un scanner<sup>39</sup>. Depuis plusieurs années, les études tendent à montrer que le TEP-scanner est l'examen paraclinique (excepté la biopsie nerveuse) le plus rentable pour le diagnostic de neurolymphomatose. Après la biopsie de nerf, c'est l'examen ayant la meilleure sensibilité diagnostique avec 84% sur une cohorte de 50 patients<sup>22</sup>.

Le signe devant faire évoquer une neurolymphomatose au TEP-scanner est la présence d'une masse linéaire ou fusiforme avide de  $^{18}\text{F}$ FDG et suivant un trajet nerveux<sup>40-41</sup> (**Figure 2**). *Salm et al*, dans leur revue de la littérature ont retrouvés les sites atteints les plus fréquemment qui étaient les plexus brachial ou lombaire, le nerf sciatique et le nerf trijumeau<sup>26</sup>. Une étude sur 19 patients a montré que le TEP-scanner mettait en évidence plusieurs sites d'atteintes de la neurolymphomatose pour 63% d'entre eux et un site unique atteint pour 37% des patients<sup>42</sup>. Une autre étude a montré une absence de différence sur les résultats du TEP-scanner entre neurolymphomatoses primaires et secondaires<sup>41</sup>.

Toutes les études rapportent un rendement diagnostique supérieur du TEP-scanner comparé à l'IRM plexique<sup>22-26</sup>. Son avantage est sa capacité à détecter des modifications métaboliques avant la survenue d'altérations structurales macroscopique des structures nerveuses périphériques. Réalisé précocement, il peut être le seul examen positif. Il permet également de découvrir des atteintes systémiques extra-neurologiques conduisant parfois au diagnostic de l'hémopathie.

Il se révèle également utile pour guider une éventuelle biopsie nerveuse. En effet le rendement diagnostique de la biopsie est bien meilleur lorsqu'elle est réalisée dans la zone de fixation la plus intense en cas de lésions multifocales. Son utilité pour le suivi à distance d'une neurolymphomatose est démontré avec une disparition ou régression de l'hyperfixation du SNP témoignant d'une efficacité thérapeutique<sup>43-44-45</sup> (**Figure 3**).

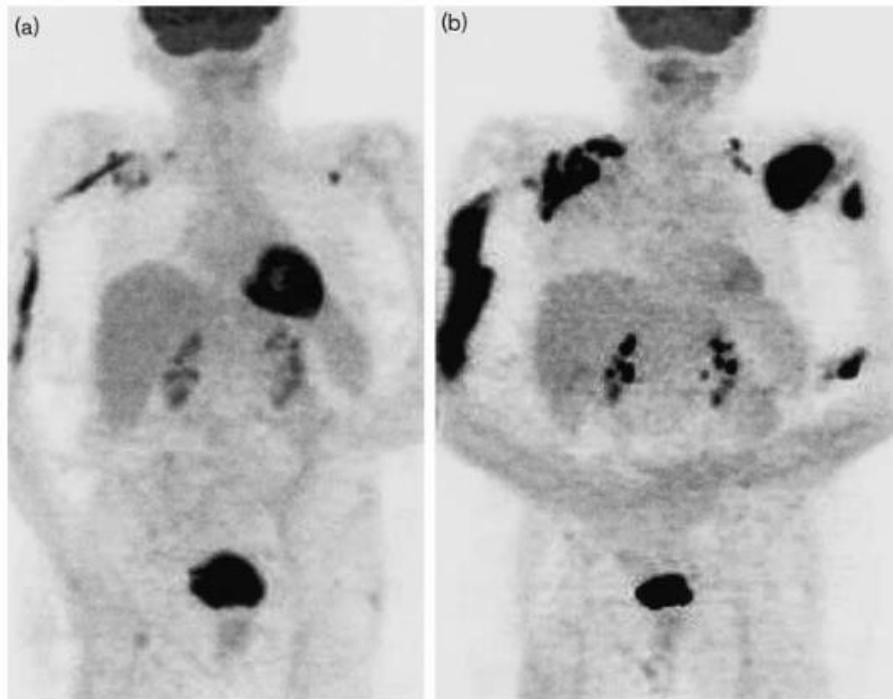


Figure 2 : TEP-scanner avec lésions du plexus brachial droit et en axillaire gauche se majorant au TEP-scanner de contrôle. D'après Salm et al<sup>26</sup>.

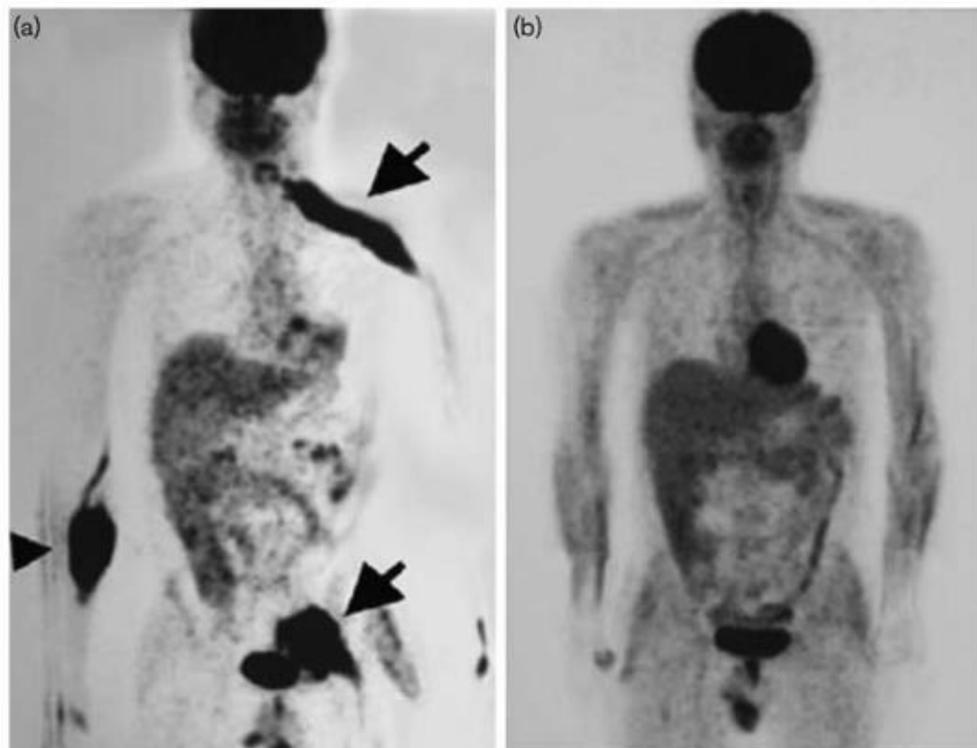


Figure 3 : Lésions du plexus brachial gauche régressant sur TEP-scanner de réévaluation à 3 mois post-chimiothérapie. D'après Salm et al<sup>26</sup>.

### I.2.3.1 L'IRM

L'IRM est l'imagerie morphologique de premier choix dans l'évaluation ou la recherche d'un lymphome du système nerveux central<sup>46</sup>. Elle se révèle pourtant bien moins efficace pour les lymphomes touchant le SNP, la distribution inégale des lésions tumorales et leurs tailles parfois trop petites pour être détectées sont les principales raisons de faux négatifs<sup>47</sup>. Toutes les études attribuent à cet examen un rendement diagnostique inférieur à celui du TEP-scanner, néanmoins anormal dans 77% des cas<sup>22</sup>. Une autre étude conclue à une concordance avec les anomalies du TEP-scanner de l'ordre de 59%<sup>26</sup>. Sa sensibilité est meilleure pour les atteintes des racines nerveuses mais moindre pour les atteintes des nerfs crâniens et plexiques<sup>23</sup>.

Les signes IRM que l'on peut retrouver dans une neurolymphomatose sont une hypertrophie des racines nerveuses ainsi que des nerfs avec rehaussement homogène ou hétérogène après l'injection de gadolinium. En 2019, *DeVries et al*, rapportent, sur une cohorte de 25 patients avec neurolymphomatose, une hypertrophie du nerf linéaire ou fusiforme dans 86% des cas ; les 14% restant étant une hypertrophie nodulaire. Ces lésions sont à 95% rehaussées par le gadolinium et en hypersignal T2 dans 95% des cas. Ces signes ne sont malheureusement que peu spécifiques puisqu'ils peuvent se voir dans des atteintes inflammatoires ou infectieuses. Ces mêmes auteurs décrivent également, associé dans 64% des cas, un aspect de dénervation musculaire avec atrophie musculaire, un hypersignal T2 de la loge musculaire et une involution graisseuse<sup>40</sup> (**Figure 4**).

En 2015, une caractéristique IRM semblant plus spécifique a été décrite par l'équipe de *Cappek et al*. Ils retrouvent dans leur analyse un aspect tumoral du nerf périphérique décrit comme une lésion complexe, fusiforme, circulaire englobant le nerf atteint en hypersignal T2<sup>48</sup>.

L'IRM s'est montrée moins intéressante que le TEP-scanner pour le suivi des patients avec une hypertrophie des nerfs pouvant persister malgré une régression ou une disparition de l'hyperfixation au TEP-scanner<sup>43</sup>.

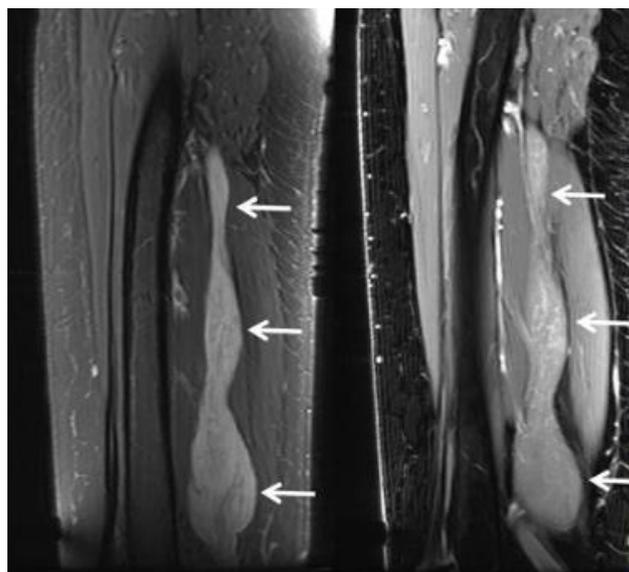


Figure 4 : IRM sagittale T2 avec saturation de graisse retrouvant une hypertrophie fusiforme du nerf sciatique droit et un hypersignal T2 graisseux. D'après DeVries et al<sup>40</sup>.

### I.2.3.1 L'échographie de nerf

L'échographie nerveuse est une technique d'imagerie non invasive qui peut se révéler utile dans le diagnostic de neurolymphomatose. Elle est pourtant peu utilisée en pratique, le TEP-scanner et l'IRM plexique lui étant souvent préférés. En 2023, *Wada et al* examinent rétrospectivement 18 cas publiés de neurolymphomatose ayant bénéficiés d'une échographie nerveuse afin d'en résumer les principaux signes échographiques retrouvés<sup>49</sup>.

Ainsi, dans la neurolymphomatose, l'échographie nerveuse pourra mettre en évidence une hypertrophie du nerf, signe aspécifique car également retrouvé en cas de compression, tumeurs locales ou affections démyélinisantes, mais qui est présente chez 89% (16/18) des cas. Cette hypertrophie nerveuse est focale dans la neurolymphomatose contrairement aux hypertrophies nerveuses diffuses retrouvées dans les pathologies héréditaires démyélinisantes<sup>50</sup>.

Des anomalies de la structure fasciculaire nerveuse sont retrouvées dans 81% (13/16) des cas en lien avec un œdème des fascicules nerveux et du périnèvre. Il a également été montré que l'échographie nerveuse couplée au doppler couleur mettait en évidence une augmentation du flux sanguin, signe d'une hypervascularisation présente chez 90% des cas ayant eu un écho-doppler (9/10). Cette hypervascularisation pourrait être liée à l'angiogenèse des lésions tumorales<sup>49-50</sup>.

Le signe de « l'œuf au plat »<sup>49-51</sup> est un signe échographique ayant été rapporté à plusieurs reprises (9 cas). Il fait référence au contraste entre l'hyperéchogénicité des fascicules nerveux et l'hypoéchogénicité d'une masse fusiforme épineurale (**Figure 5**). Dans 2 des cas rapportés, une biopsie à l'aiguille de cette masse hypoéchogène a retrouvé des cellules lymphomateuses. Ce signe échographique semble bien plus spécifique, voir pathognomonique, comparé à l'hypertrophie nerveuse focale ou l'hypervascularisation retrouvée fréquemment dans d'autres pathologies nerveuses.

L'échographie nerveuse a également un intérêt pour orienter une biopsie nerveuse ou pour le suivi.

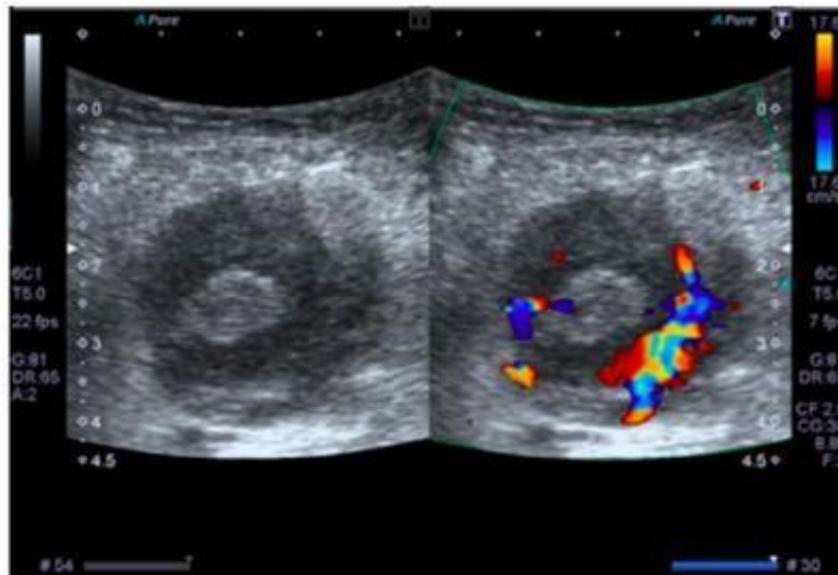


Figure 5 : Echographie du creux poplité gauche trouvant une masse avec un aspect « d'œuf au plat ». D'après Lee et al.

### I.2.3.1 La ponction lombaire

**L'analyse du LCR** par ponction lombaire est très souvent réalisée lors de la suspicion d'une hémopathie. Cependant, les études s'accordent à lui donner un rendement diagnostique assez faible dans les neurolymphomatoses, de l'ordre de 20 à 40%<sup>22-31-52</sup>.

Lorsqu'elle est contributive, la cytologie et la cytométrie de flux mettent en évidence la présence de cellules lymphomateuses et la recherche de clonalité peut s'avérer positive. La fréquence d'une hyperprotéïnorachie ou d'une pleiocytose est estimée respectivement à 68% et 41%<sup>31</sup> mais n'est pas spécifique. Une répétition de son analyse permettrait d'augmenter les chances de mettre en évidence ces cellules lymphomateuses.

### I.2.3.1 L'électroneuromyogramme

**L'électroneuromyogramme** est l'outil diagnostique qui vient compléter l'examen clinique. Il permet d'identifier les nerfs les plus atteints et d'orienter une éventuelle biopsie nerveuse lorsqu'elle est envisagée.

Tout comme la clinique hétérogène, les anomalies à l'ENMG des neurolymphomatoses sont diverses et variées. Plusieurs profils électrophysiologiques ont été décrits au fil des années, Tomita et al en 2013, opposaient les mononeuropathies multiples qui représentent 86% de leurs patients aux polyneuropathies<sup>31</sup>. Plus récemment, une étude française a décrit 3 profils électrophysiologiques chez des patients avec neurolymphatose primaire : les mononeuropathies multiples, les neuropathies axonales symétriques et les neuropathies axonales asymétriques<sup>53</sup>.

Bien que l'ENMG dans la neurolymphatose retrouve classiquement une atteinte axonale, une atteinte démyélinisante ou des éléments démyélinisants peuvent être présents. En 2017, une étude sur 38 nerfs testés chez 12 patients atteints de neurolymphatose montrait la présence de bloc de conduction dans 26% des nerfs testés et chez 58% des patients, mais après un contrôle ENMG à distance, la quasi-totalité des blocs de conduction avaient disparu et laissé place à une perte axonale<sup>54</sup>.

Certaines neurolymphatoses, par leurs éléments démyélinisants, remplissaient également les critères ENMG de PIDC de 2010<sup>31-55</sup>. Il n'y a pas eu d'étude pour vérifier si les neurolymphatoses remplissaient les critères PIDC révisés de 2021<sup>56</sup>.

### I.2.4. Traitement

Actuellement, le traitement optimal de la neurolymphatose demeure indéfini. Il repose en premier lieu sur une polychimiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie intrathécale comme le Méthotrexate à haute-dose, ce dernier étant utilisé pour sa capacité à traverser la barrière hémato-nerveuse ou hémato-encéphalique. Bien qu'il ait démontré son efficacité dans le traitement des lymphomes du système nerveux central<sup>57</sup>, son efficacité spécifique dans les cas de neurolymphatoses reste à établir. Des études rétrospectives et comparatives récentes n'ont pas trouvé de différence significative en termes de survie sans récurrence ou de survie globale entre les patients traités par Méthotrexate et ceux qui ne l'ont pas été<sup>58-59</sup>. *Baehring et al*, retrouvaient en 2003, 82% de réponse partielle ou complète chez les patients ayant eu une chimiothérapie seule<sup>18</sup>.

Le Rituximab, un anticorps monoclonal chimérique ciblant la molécule de surface CD20 exprimée par les lymphocytes B, est largement utilisé dans le traitement des lymphomes B. Il a prouvé son efficacité, en particulier dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, où son association à la chimiothérapie a augmenté la survie globale par rapport à la chimiothérapie seule<sup>60-61</sup>. Cependant, les résultats des études sur l'utilisation du Rituximab dans la neurolymphomatose sont divergents. Des séries de cas n'ont pas démontré d'effet positif du Rituximab, avec des rechutes fréquentes et parfois précoces<sup>52-62</sup>. Une étude menée par *Khurana et al.* en 2021 a examiné la durée sans progression de la maladie et la survie globale chez des patients traités avec ou sans Rituximab, révélant une augmentation significative de la durée sans rechute de la maladie sous Rituximab, bien que cela n'ait pas eu d'impact sur la survie globale<sup>59</sup> (**Figure 6**).

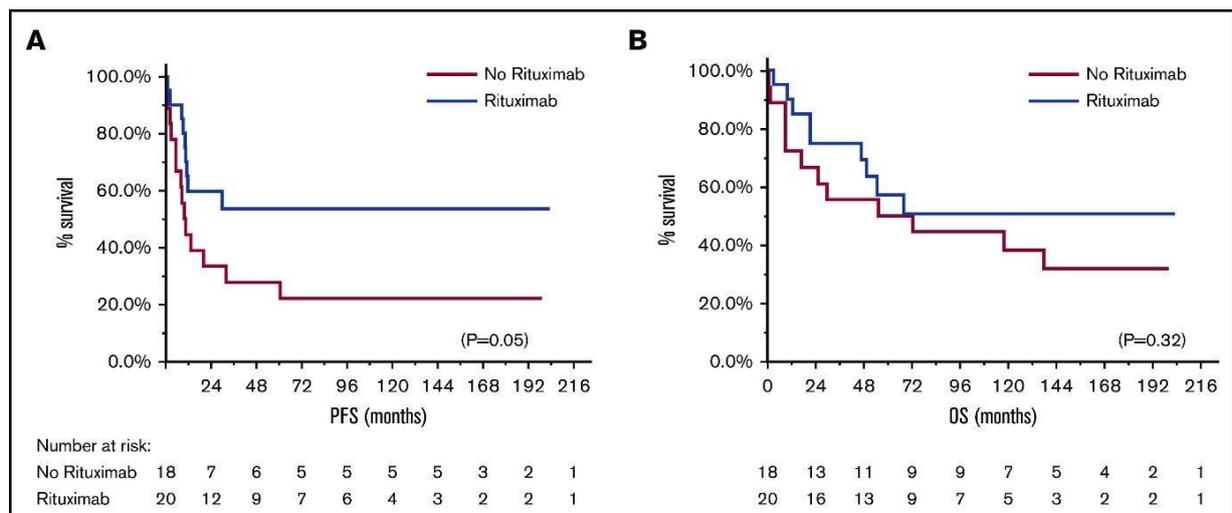


Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier décrivant la survie sans progression (A) et la survie globale (B) de patients traités ou non par Rituximab. D'après Khurana et al<sup>59</sup>.

La radiothérapie est souvent utilisée et semble être la plus efficace lorsque la tumeur est localisée, particulièrement dans les cas de mononeuropathie isolée<sup>18</sup>. Le bénéfice de son association à la chimiothérapie n'est pas démontré<sup>24</sup>.

Deux études distinctes ont démontré une prolongation de la durée de survie chez les patients ayant bénéficié d'une polychimiothérapie intensive comprenant du Méthotrexate à haute-dose suivie d'une greffe de cellules souches autologues<sup>59-63</sup>.

L'administration de corticoïdes, les injections d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse et la réalisation d'échanges plasmatiques n'ont pas démontré leur efficacité à long terme. Bien qu'une amélioration clinique initiale soit parfois observée, elle est suivie systématiquement par une rechute de l'hémopathie sans amélioration de la survie<sup>18-64</sup>.

Le pronostic de la neurolymphomatose est très sombre. En 2010, la médiane de survie était estimée à 10 mois<sup>22</sup>. Des études plus récentes ont observé une amélioration de la survie des patients avec une médiane de survie prolongées à 72 mois selon *Khurana et al* en 2021. Cette évolution pourrait être attribuée à une meilleure connaissance de la maladie, permettant un plus grand nombre de diagnostic ante-mortem, ainsi qu'à une utilisation plus fréquente de traitements systémiques plutôt que de traitement intrathécaux isolés, du Rituximab ou de la greffe de cellules souches autologues<sup>59</sup>.

## II. ARTICLE

---

### II.1. Introduction

La neurolymphomatose représente une complication rare des hémopathies malignes, caractérisée par l'infiltration de cellules lymphomateuses malignes au niveau des racines nerveuses, des plexus, des nerfs périphériques ou des nerfs crâniens. Cette condition est principalement associée aux lymphomes non hodgkiniens, notamment le lymphome B diffus à grandes cellules<sup>22</sup>. Cependant, des cas de neurolymphomatoses secondaires à d'autres types de lymphomes tels que les lymphomes T<sup>12</sup> ou NK<sup>13</sup>, ainsi qu'à des affections comme la leucémie lymphoïde chronique<sup>15</sup> ou la macroglobulinémie de Waldenström<sup>17</sup>, ont également été documentés.

La présentation clinique de la neurolymphomatose est extrêmement variée. En 2003, Baehring et al ont identifié quatre principaux phénotypes cliniques : les neuropathies ou radiculopathies douloureuses, les neuropathies indolores, les atteintes des nerfs crâniens, ainsi que les mononeuropathies, avec ou sans douleur<sup>18</sup>. Le diagnostic de cette affection demeure donc particulièrement complexe, bien que les avancées, notamment en imagerie, aient facilité une détection plus précoce<sup>26,40</sup>.

L'électroneuromyogramme (ENMG) avec l'étude des conceptions nerveuses est essentiel pour l'évaluation de la neuropathie, mais peu d'études se sont penchées sur l'analyse de l'ENMG et de ses paramètres dans la neurolymphomatose. Trois profils électrophysiologiques ont été décrit chez les patients atteints de neurolymphomatose primaire : les mononeuropathies multiples, les polyneuropathies symétriques et les polyneuropathies asymétriques<sup>53</sup>. Une étude a signalé que la présence d'un bloc de conduction partiel pouvait être un marqueur précoce de neurolymphomatose<sup>54</sup>. De plus, une étude antérieure a rapporté la présence d'éléments démyélinisants à l'ENMG, ce qui explique pourquoi le principal diagnostic différentiel évoqué est celui d'une polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Cette même étude a révélé que 5 des 15 patients avec diagnostic de neurolymphomatose remplissaient les critères de PIDC de 2010<sup>31</sup>. A ce jour, aucune étude n'a examiné l'application des critères de PIDC actualisés en 2021 dans ce contexte.

Ainsi, l'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques et électrophysiologiques de la neurolymphomatose et d'évaluer si les critères révisés de 2021 pour la PIDC sont remplis.

## **II.2. Matériels et méthodes**

### **II.2.1. Protocole de l'étude**

Cette étude descriptive, rétrospective et multicentrique a été menée dans 9 hôpitaux Français (Centres Hospitalo-Universitaires de Limoges, Lille, Lyon, Montpellier, Nantes, Saint-Etienne, Strasbourg et dans les Centres Hospitaliers de Brive-La-Gaillarde et Cholet) sur une population de patients diagnostiqués avec une neurolymphomatose entre octobre 2004 et septembre 2023.

Tous les patients inclus dans cette étude ont reçu un diagnostic de neurolymphomatose établi par un neurologue et/ou un hématologue, soit histologiquement via la biopsie nerveuse soit, en son absence, sur la base d'un faisceau d'argument comprenant la présentation clinique, les résultats des diverses imageries, les analyses biologiques sanguines, l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) et de la réponse au traitement. L'étude portait à la fois sur les neurolymphomatoses primaire et les neurolymphomatoses secondaires. Les patients pour lesquels les données électroneuromyographiques n'étaient pas disponibles ont été exclus.

### **II.2.2. Evaluation clinique**

Les données cliniques ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux papiers ou informatisés des patients dans les hôpitaux participants. Ces informations cliniques comprennent le sexe, l'âge au début des symptômes, le caractère douloureux, l'examen neurologique (notamment les déficits moteur et sensitifs, l'atteinte des paires crâniennes, la présence des réflexes ostéotendineux et la topographie de l'atteinte nerveuse). Nous avons également pris en compte la présence d'autres étiologies de neuropathies telles que le diabète sucré, la consommation d'alcool et les maladies auto-immunes. L'installation des symptômes était considérée comme aiguë ou subaiguë si elle s'était produite en moins de 3 mois, et comme chronique si elle était survenue sur une période de plus de 3 mois. L'ONLS (Overall Neuropathy Limitation Scale), score d'évaluation du handicap lié à la neuropathie et l'ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), échelle de mesure de l'état de santé général des patients, ont été évalués. Par ailleurs, nous avons passé en revue les résultats des analyses biologiques et du LCR, des biopsies nerveuses et des divers examens d'imagerie réalisés tels que le TEP-scanner, l'IRM cérébrale, médullaire ou plexique. Les résultats, ainsi que les tableaux de valeurs et les courbes des électroneuromyogrammes ont été obtenus à partir des machines d'ENMG des centres participants.

### **II.2.3. Electroneuromyogramme**

Les résultats des études de conduction nerveuse ont été obtenus auprès des centres participants. Tous les patients inclus ont subi au moins une étude de conduction nerveuse. Les latences terminales, la vitesse de conduction nerveuse motrice et le potentiel d'action musculaire global ont été évalués dans les nerfs médian, ulnaire, fibulaire et tibial. La vitesse de conduction nerveuse a été calculée en utilisant les segments nerveux suivants : du poignet au coude pour le nerf médian, du poignet jusqu'en dessous du coude pour le nerf ulnaire, de la cheville jusqu'en dessous du col du péroné pour le nerf fibulaire, et de la malléole interne jusqu'au creux poplité pour le nerf tibial. La présence et la latence des ondes F ont été évaluées. En ce qui concerne les nerfs sensitifs, la vitesse de conduction nerveuse et les potentiels d'action ont été enregistrés dans les nerfs médian et ulnaire en orthodromique et dans les nerfs radial, sural et musculo-cutané de jambe en antidromique.

La présence d'un bloc de conduction a été défini comme une diminution de plus de 30% de l'amplitude du pic négatif du potentiel d'action musculaire entre les stimulations distales et proximales, sauf dans le cas du nerf tibial où une diminution de 50% était requise. Les amplitudes proximales pour les nerfs ulnaire et fibulaire ont été prises sous le coude et sous le col du péroné, respectivement, afin d'éviter les blocs associés à une zone d'étranglement anatomique. La dispersion temporelle était définie par un allongement de la durée des potentiels d'action musculaire supérieure à 30% entre les stimulations distales et proximales. Chaque patient a également eu une détection à l'aiguille dans plusieurs muscles à la recherche d'une activité spontanée au repos et pour analyser le tracé à l'effort.

L'un des objectifs de cette étude était de déterminer si les patients diagnostiqués avec une neurolymphomatose remplissaient les critères de PIDC en fonction des caractéristiques cliniques et électrophysiologiques. Les critères de PIDC utilisés étaient ceux décrits dans les révisions de 2010 et 2021 de l'European Federation of Neurological Societies et de l'European Academy of Neurology, respectivement<sup>55-56</sup>.

### **II.2.4. Ethiques**

Cette étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Un consentement écrit individuel n'était pas requis en raison de la conception rétrospective de l'étude, et celle-ci a été approuvée par le Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges (numéro d'enregistrement n°05-2024-02).

### **II.2.5. Analyses statistiques**

Les caractéristiques de la population étudiée ont été décrites à l'aide de statistiques descriptives. Les valeurs quantitatives ont été exprimées en médiane (premier quartile : troisième quartile). Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer dix variables qualitatives clés entre les patients atteints de neurolymphomatose primaire et secondaire. Les analyses statistiques étaient bilatérales avec un niveau de signification ajusté de 0,005 en utilisant une correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

## II.3. Résultats

### II.3.1. Population de l'étude

Vingt-trois patients atteints de neurolymphomatose primaire ou secondaire ont été inclus dans l'étude. Chez 13 des 23 patients, l'atteinte du système nerveux périphérique a été le premier symptôme de l'hémopathie (neurolymphomatose primaire), tandis que les 10 autres présentaient déjà un antécédent d'hémopathie connue (neurolymphomatose secondaire). Le tableau 1 présente les principales caractéristiques cliniques et électrophysiologiques des patients. Seize (69,6 %) patients étaient de sexe masculin et l'âge médian des patients au début des symptômes était de 65 ans. Le début de la neuropathie était aigu ou subaigu chez 9/23 patients et chronique chez 14/23 patients. Presque tous les patients présentaient un déficit moteur (21/23), une atteinte sensitive (20/22) ainsi qu'une aréflexie (21/23). Quatorze (63,7 %) patients avaient une symptomatologie douloureuse au premier plan et six (26,7 %) ont présenté une atteinte des nerfs crâniens. Les scores médians de l'ONLS et de l'ECOG-PS étaient respectivement de 5 et 2. Les hémopathies malignes étaient dominées par les lymphomes non hodgkiniens (18/23, 78,2 %), comprenant principalement le lymphome B diffus à grandes cellules (13/23, 56,5 %), le lymphome T (2/23, 8,7 %), la macroglobulinémie de Waldenström (2/23, 8,7 %) et un lymphome B non déterminé (1/23, 4,3 %). Les cas restants étaient une leucémie lymphoïde chronique (1/23, 4,3 %) et des lymphomes non classés (4/23, 17,4 %).

Des biopsies nerveuses ont été réalisées chez 14 patients, permettant le diagnostic de neurolymphomatose chez sept d'entre eux. Une biopsie a été effectuée après guidage par le TEP-scanner et a permis le diagnostic de neurolymphomatose. Un seul patient n'a pas subi de ponction lombaire. L'analyse du LCR a été utile au diagnostic dans quatre cas avec la mise en évidence de cellules lymphomateuses sur l'analyse en cytologie. Quinze patients ont bénéficié d'une tomographie par émission de positrons / tomодensitométrie au (18)F-fluorodéoxyglucose. Parmi ceux-ci, cinq présentaient une fixation de FDG sur un trajet nerveux ou sur des racines nerveuses, sept révélaient une dissémination lymphomateuse aux autres organes et les trois derniers étaient normaux. Sur les 17 patients ayant eu une IRM du plexus ou de la moelle épinière, des anomalies ont été détectées chez 14 d'entre eux. Parmi celles-ci, 12 correspondaient à un élargissement anormal des racines ou des nerfs avec rehaussement au gadolinium, tandis que les deux dernières mettaient en évidence un lymphome médullaire associé et une dissémination osseuse lymphomateuse. Dix-sept patients ont eu une IRM cérébrale, six d'entre eux présentaient une prise de contraste des nerfs crâniens et un avait un lymphome du système nerveux central associé. Les données de l'électrophorèse des protéines sériques étaient disponibles pour 15 patients et 6 d'entre eux avaient une gammopathie monoclonale (40%). Parmi les neurolymphomatoses primaires, quatre patients ont bénéficié d'une biopsie ostéo-médullaire dont 2 en faveur d'un lymphome.

Associées aux résultats de l'ENMG, nous avons identifié six schémas électrocliniques distincts. Les plus courants étaient la mononeuropathie multiple (26,1 %) et la polyradiculopathie (21,7 %). Quatre patients présentaient une neuropathie radiculo-plexique (17,4 %), définie par des anomalies de plusieurs racines nerveuses et du plexus cervical ou lombosacré. Quatre patients présentaient une polyneuropathie longueur dépendante (17,4 %), trois avaient une polyradiculonévrite (13 %), et un patient présentait une mononeuropathie isolée du nerf fibulaire gauche (4,3 %).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec neurolymphomatoses.**

Variable	Patients
	(n=23)
<b>Âge aux débuts des symptômes, ans</b>	65 [56 ; 69]
<b>Sexe masculin</b>	16 (69.6%)
<b>Diabète</b>	5 (21.7%)
<b>Début aigu ou subaigu</b>	9 (39.1%)
<b>Type de neurolymphomatose</b>	
Primaire	13 (56.5%)
Secondaire	10 (43.5%)
<b>Lymphome du SNC associé</b>	3 (13.0%)
<b>Hémopathie maligne</b>	
Lymphome Non-Hodgkinien	18 (78.3%)
Lymphome B diffus à grandes cellules	13 (56.5%)
<b>Symptômes cliniques</b>	
Déficit moteur	21 (91.3 %)
Déficit sensitif	20/22 (90.9%)
Asymétrie	16/23 (69.6%)
Neuropathie douloureuse	14/22 (63.7%)
Neuropathie crânienne	6 (26.1%)
Aréflexie	21 (91.3%)
ONLS	5 [3.5 ; 7.0]
Performans Status	2 [1.5 ; 3.0]
<b>Analyse du LCR</b>	
Méningite (> 5 éléments/mm3)	13/22 (59%)
Hyperprotéinorachie (> 0.5 g/L)	20/22 (90.9%)
Cellules anormales à la cytologie	4/22 (18.2%)
<b>Imagerie</b>	
TEP-scanner avec atteinte des nerfs	5/15 (33.3%)
Atteinte nerveuse à l'IRM plexique/médullaire	12/17 (70.6%)
IRM cérébrale avec prise de contraste des nerfs crâniens	6/17 (35.2%)
<b>Neurolymphomatose sur la biopsie de nerf</b>	7/14 (50%)
<b>Topographie électroclinique</b>	
Polyradiculopathie	5 (21.7%)
Radiculoplexopathie	4 (17.4%)
Polyneuropathie longueur dépendante	4 (17.4%)
Polyradiculonévrite	3 (13.0%)
Mononeuropathie isolée	1 (4.3%)
Mononeuropathie multiple	6 (26.1%)
<b>Type de neuropathie</b>	
Prédominance motrice	7 (30.4%)
Prédominance sensitive	1 (4.3%)
Sensitivo-moteur	14 (60.9%)

### II.3.2. Conduction nerveuse et critères PIDC.

Nous avons vérifié si nos patients remplissaient les critères de PIDC de 2010 et de 2021. La PIDC a été envisagée chez cinq de nos patients (21,7 %). Trois d'entre eux remplissaient les critères de PIDC de 2010, mais pas ceux de 2021, tandis que les deux autres ne remplissaient aucun des deux ensembles de critères. Deux patients supplémentaires remplissaient les critères de PIDC malgré l'absence de diagnostic suspecté de PIDC ; l'un remplissait à la fois les critères de 2010 et de 2021, tandis que l'autre ne remplissait que les critères de 2010. Ces quatre patients ne remplissaient plus les nouveaux critères de PIDC de par la présence de drapeaux rouges tels qu'une douleur sévère au premier plan, qui étaient présents chez tous les patients. Les critères électriques sensitifs ajoutés dans la nouvelle version de 2021 n'étaient pas non plus remplis. Au total, cinq patients remplissaient les critères de PIDC de 2010 (21,7 %), et un seul d'entre eux remplissait également les critères les plus récents de 2021 (4,3 %).

Un total de 152 nerfs moteurs a été étudié, comprenant les nerfs médian, ulnaire, tibial et fibulaire. Pour 20 d'entre eux, le potentiel d'action musculaire global distal était aboli. Les résultats de l'étude des nerfs moteurs sont présentés dans le Tableau 2. Nous avons évalué chaque paramètre électrique pour déterminer s'il répondait aux nouveaux critères de PIDC. Sur les 132 latences motrices distales analysées, seules 4 (3 %) répondaient aux nouveaux critères. Pour 116 nerfs, l'amplitude proximale a été déterminée, permettant le calcul des vitesses de conduction et la recherche de blocs de conduction. Deux des 116 nerfs testés présentaient des vitesses de conduction motrice significativement ralenties (1,7 %), et un total de 16 (13,8 %) blocs de conduction ont été retrouvés (7 sur le nerf ulnaire, 6 sur le nerf fibulaire et 3 sur le nerf tibial). De plus, 6 (5,2 %) cas de dispersion temporelle ont été observés. Onze des 89 ondes F testées étaient abolies (12,4 %) et six (7,7 %) présentaient une latence augmentée sur les 78 testées.

Cent vingt-quatre nerfs sensoriels ont été testés, et 27 d'entre eux (21,7 %) étaient abolis. Parmi les 97 nerfs restants, seule la vitesse de conduction sensitive était affectée. Plus précisément, 23 nerfs (23,7 %) présentaient une diminution de la vitesse de conduction, mais seuls 3 d'entre eux (3,1 %) avaient une diminution significative de plus de 20 %.

**Tableau 2 : Caractéristiques électrophysiologiques des nerfs moteurs chez les patients avec neurolymphomatose.**

Nerfs affectés	PAMG amplitude, mV		Latence distale, ms	Vitesse de conduction, m/s	Latence onde F, ms
	Distale	Proximale			
<b>Median (n=32)</b>	n=27				n=20
Médiane [Q1-Q3]	6.9 [5.1-8.4]	6.9 [5.3-8.5]	3.2 [2.9-3.7]	50.8 [48.1-54]	29 [27.4-31.4]
Nerfs abolis	4 (12.5)				0 (0)
Critères ENMG moteurs selon l'EAN*, n (%)			0 (0)	0 (0)	1 (5)
Bloc de conduction > 30%, n (%)	0 (0)				
Dispersion temporelle > 30%, n (%)	1 (3.2)				
<b>Ulnaire (n=34)</b>	n=32				n=20
Médiane [Q1-Q3]	8.5 [6-9.8]	7.6 [4.8-8.9]	2.8 [2.5-3]	54.4 [48-58.1]	30.9 [27.7-31.7]
Nerfs abolis	0 (0)				1 (4.8)
Critères ENMG moteurs selon l'EAN*, n (%)			2/34 (5.9)	2/32 (6.25)	3 (15)
Bloc de conduction > 30%, n (%)	7 (21.9)				
Dispersion temporelle > 30%, n (%)	1 (2.9)				
<b>Fibulaire (n=44)</b>	n=35				n=14
Médiane [Q1-Q3]	1.8 [0.4-3.3]	2 [0.7-3.3]	4.6 [4-5.2]	38.9 [36.4-41.5]	52.5 [51.4-57.2]
Nerfs abolis	9 (20.5)				8 (36)
Critères ENMG moteurs selon l'EAN*, n (%)			2/35 (5.7)	0 (0)	0 (0)
Bloc de conduction > 30%, n (%)	6 (15)				
Dispersion temporelle > 30%, n (%)	2 (4.5)				
<b>Tibial (n=42)</b>	n=22				n=24
Médiane [Q1-Q3]	3.1 [0.7-8.5]	2.7 [1.2-5.7]	4.8 [4.1-5.8]	38.2 [35.1-41]	58 [51.7-65.4]
Nerfs abolis	7 (16.7)				2 (7.7)
Critères ENMG moteurs selon l'EAN*, n (%)			0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
Bloc de conduction > 50%, n (%)	3 (12)				
Dispersion temporelle > 30%, n (%)	2 (4.8)				

\*Les critères ENMG moteurs selon l'EAN étaient considérés remplis si une des conditions suivantes étaient observées :

- Latence distale motrice allongé de > 50% par rapport à la limite supérieure de la normale, ou
- Vitesse de conduction motrice réduite de > 30% par rapport à la limite inférieure de la normale, ou
- Allongement de l'onde F de > 20% par rapport à la limite supérieure de la normale ( $\geq 50\%$  si l'amplitude distale est < 80% de la limite inférieure de la normale)

EAN : European Academy of Neurology, ENMG : Electroneuromyogramme, PAMG : potentiel d'action musculaire globale.

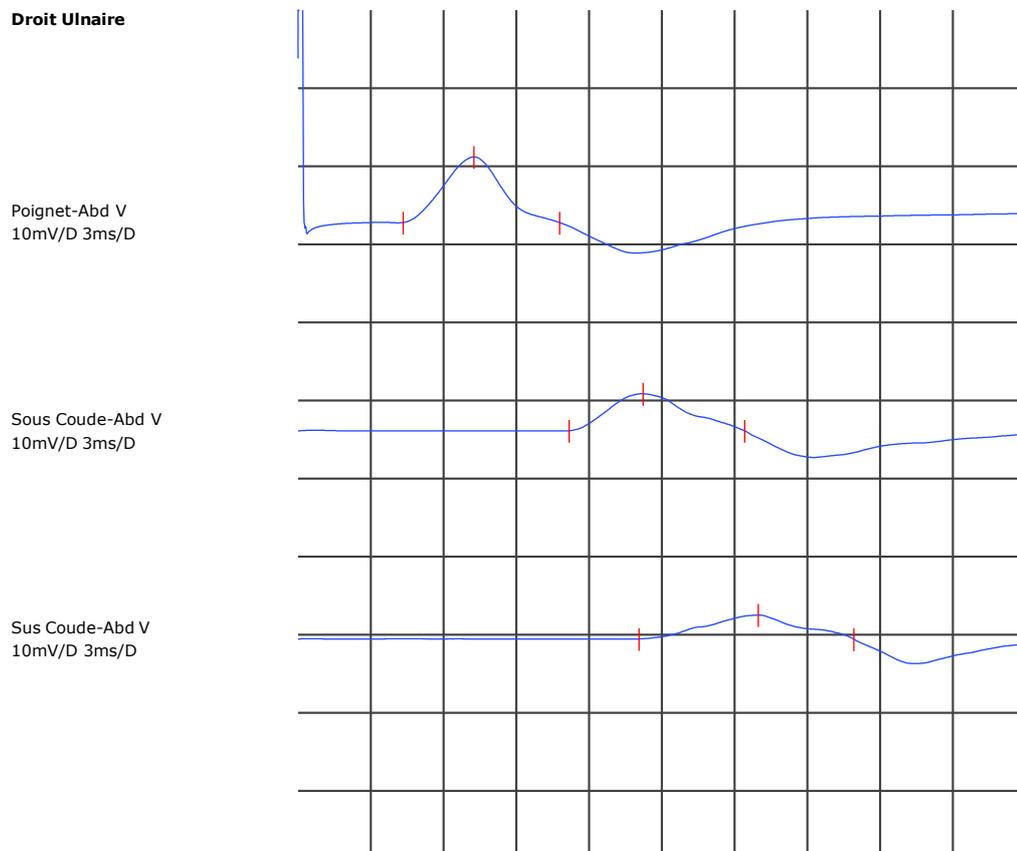


Figure 7 : Bloc de conduction de 34% sur le segment coude – sous-coude du nerf ulnaire gauche.

### II.3.3. Neurolymphomatoses primaire et secondaire.

Les caractéristiques cliniques et neurophysiologiques clés ont été comparées entre la neurolymphomatose primaire et secondaire. Les données sont présentées dans le Tableau 3. Aucune différence significative n'a été trouvée concernant la présence de douleur ou l'asymétrie des symptômes. Les études de conduction nerveuse n'ont également montré aucune différence dans la topographie électroclinique, la présence de bloc de conduction ou de dispersion temporelle, ou la réponse aux critères de PIDC.

**Tableau 3 : Comparaison des caractéristiques cliniques et neurophysiologiques entre les neurolymphomatoses primaire et secondaire.**

	<b>Neurolymphomatose primaire (n=13)</b>	<b>Neurolymphomatose secondaire (n=10)</b>	<b>p-value*</b>
<b>Déficit moteur asymétrique</b>	10 (76.9)	6 (60)	0.65
<b>Neuropathie douloureuse</b>	10 (76.9)	4 (40)	0.10
<b>Atteinte des nerfs crâniens</b>	3 (23.1)	3 (30)	1
<b>Patients avec bloc de conduction</b>	5 (38.4)	3 (30)	1
<b>Patients avec dispersion temporelle</b>	3 (23.1)	3 (30)	1
<b>Prédominance motrice</b>	6 (46.1)	1 (10)	0.089
<b>Prédominance sensitive</b>	1 (7.7)	0 (0)	1
<b>Critères PIDC 2010 remplis</b>	3 (23.1)	2 (20)	1
<b>Critères PIDC 2021 remplis</b>	0 (0)	1 (10)	0.43
<b>Topographie électroclinique</b>			0.030
Polyradiculopathie	5 (38.4)	0 (0)	
Mononeuropathie multiple	2 (15.4)	4 (40)	
Mononeuropathie isolée	1 (7.7)	0 (0)	
Polyradiculonévrite	3 (23.1)	0 (0)	
Polyneuropathie longueur dépendante	1 (7.7)	3 (30)	
Radiculoplexopathie	1 (7.7)	3 (30)	

Les données sont exprimées en n(%).

\*Les p-values ont été calculées en utilisant un test exact de Fisher bilatéral avec un niveau de signification ajusté de 0,005 en utilisant une correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples.

## II.4. Discussion

Cette étude rétrospective présente 23 patients diagnostiqués avec une neurolymphomatose, dont 7 (30 %) avec un diagnostic histologique sur biopsie nerveuse. Dans notre cohorte le rendement diagnostique de la biopsie nerveuse était de 50%, ce chiffre est en accord avec les résultats d'une précédente étude<sup>22</sup> et cela confirme l'intérêt de réaliser les biopsies de nerf après guidage par l'imagerie. Les autres patients ont reçu un diagnostic basé sur une combinaison de leur présentation clinique, des résultats d'imagerie et de l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR). Le rendement diagnostique des examens paracliniques était cohérent avec ceux rapportés dans la littérature, avec un TEP- scanner, une IRM et une analyse du LCR donnant des rendements respectifs de 80%, 70,6% et 18,2%. Un total de 152 nerfs moteurs et 124 nerfs sensitifs ont été analysés dans cette étude, révélant 6 schémas électrocliniques distincts : la mononeuropathie multiple ou isolée, la polyneuropathie longueur dépendante, la polyradiculonévrite, les atteintes pluriradiculaires et la neuropathie radiculo-plexique. Cela confirme que la présentation de la neurolymphomatose est très hétérogène, rendant le diagnostic difficile. La neuropathie radiculo-plexique est un type rare de neuropathie périphérique et sa présence devrait toujours inciter à envisager une cause maligne sous-jacente<sup>65</sup>.

Cette étude démontre que les patients atteints de neurolymphomatose présentent très peu d'anomalies démyélinisantes à l'ENMG. La seule anomalie qui était fréquemment rencontrée est la présence de bloc de conduction, retrouvée chez 34,7 % de nos patients et pour 13,8 % des nerfs moteurs examinés. Ceci est inférieur à ce qui a été rapporté dans une étude précédente où, sur un échantillon plus petit, 58 % des patients présentaient au moins un bloc de conduction partiel<sup>54</sup>. Cependant, nous avons confirmé que ces blocs caractérisés par l'absence de dispersion temporelle significative.

L'objectif de cette étude était d'évaluer si la neurolymphomatose répondait aux critères diagnostiques de la PIDC dans les versions de 2010 et de 2021. Seul un patient répondait aux critères de la PIDC de 2021, tandis que 21,7 % (5/23) répondaient aux critères de 2010. La raison de ce changement est le rajout de critères sensitifs et la nécessité de rechercher systématiquement des drapeaux rouges avant de poser le diagnostic de PIDC. Ainsi, le risque de passer à côté d'une neurolymphomatose sous-jacente est réduit en appliquant strictement les critères de PIDC les plus récents, qui semblent plus spécifiques. Ces résultats semblent cohérents avec les observations récentes de la littérature. Alors qu'une étude précédente rapportait une proportion de 33 % de patients atteints de neurolymphomatose répondant aux critères de PIDC de 2010<sup>31</sup>, une étude plus récente portant sur 9 patients atteints de neurolymphomatose primaire a révélé qu'aucun d'entre eux ne remplissait les critères de 2010<sup>53</sup>. À notre connaissance, il s'agit de la première étude examinant les critères de PIDC de 2021 dans la neurolymphomatose. Un diagnostic initial erroné de PIDC peut entraîner un traitement inapproprié et inefficace. Aucun de nos patients soupçonnés de présenter une PIDC n'a montré d'amélioration après traitement par immunoglobuline intraveineuse, et le soupçon initial a entraîné un retard significatif dans le diagnostic. Par conséquent, il est crucial de réévaluer rapidement le diagnostic de PIDC, en particulier en présence de signaux d'alarme tels qu'une douleur intense, l'absence de réponse aux immunoglobulines intraveineuses, un début subaigu, une aggravation rapide des symptômes ou une atteinte des nerfs crâniens.

Peu d'études ont comparé les caractéristiques de la neurolymphomatose primaire et secondaire. En 2022, Tan et al. ont comparé et n'ont trouvé aucune différence concernant le genre, l'âge au début des symptômes, le type de lymphome, les structures nerveuses impliquées cliniquement et les anomalies retrouvées au TEP-scanner, mais aucune

comparaison n'a été faite concernant les études de conduction nerveuse<sup>41</sup>. Notre étude n'a trouvé aucune différence significative dans les caractéristiques des ENMG entre la neurolymphomatose primaire et secondaire, malgré une tendance non significative vers plus de polyradiculopathies chez les patients atteints de neurolymphomatose primaire.

Il est important de noter que cette étude est rétrospective et inclut un nombre limité de patients en raison de la rareté de la maladie. L'analyse rétrospective des ENMG peut avoir été soumise à des biais, étant donné l'absence de protocole standardisé pour la réalisation des ENMG entre les différents centres. La présence de bloc de conduction pourrait avoir été sous-estimée en raison du recrutement d'un nombre important de patients ayant subi une biopsie et étant donc plus susceptibles de présenter un tableau de mononeuropathie multiple plutôt qu'un tableau de polyradiculonévrite et par l'absence d'analyse de la présence de bloc de conduction lors de la stimulation au point d'Erb, qui a rarement été réalisé dans notre cohorte.

Pour conclure, des blocs de conduction sans dispersion temporelle significative peuvent être présents chez les patients atteints d'une neurolymphomatose, mais la présence d'autres anomalies démyélinisantes est extrêmement rare. Presque aucun de nos patients ne répondait aux critères révisés de PIDC de 2021, qui semblent être plus spécifiques que ceux de 2010. Ces résultats incitent les cliniciens à analyser attentivement si les caractéristiques des études de conduction nerveuse répondent aux nouveaux critères et à rechercher systématiquement la présence de drapeaux rouges avant de conclure à un diagnostic de PIDC.

## Références bibliographiques

---

1. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
2. Lapôtre-Ledoux B, Benedicte LL, Dantony E, Grosclaude P, Molinié F, Woronoff AS, et al. // MAIN CANCERS INCIDENCE IN METROPOLITAN FRANCE IN 2023 AND TRENDS SINCE 1990.
3. Krishna C. Thandra et al., « Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma », *Medical Sciences* 9, n o 1 (30 janvier 2021): 5, <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>.
4. William D Lewis, Seth Lilly, et Kristin L Jones, « Lymphoma:Diagnosis and Treatment » 101, no 1 (2020).
5. Rita Alaggio et al., « The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms », *Leukemia* 36, no 7 (juillet 2022):1720-48, <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
6. Bruce D. Cheson et al., « Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification », *Journal of Clinical Oncology* 32, no 27 (20 septembre 2014): 3059-67, <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
7. Stephen M. Ansell, « Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment », *Mayo Clinic Proceedings* 90, no 8 (août 2015):1152-63, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.025>.
8. Lhermitte and Trelles J.O. Neurolymphomatose périphérique humaine. *Presse méd.* 1934; 12: 289-292 ».
9. Marek J. Multiple Nervenentzündung (Polyneuritis) bei Hühnern. *Dtsch. tierärztl Wschr.*1907; 15: 417-421 ».
10. Wolfgang Grisold et al., « Neuropathies Associated with Lymphoma† », *Neuro-Oncology Practice* 2, n o 4 (1 décembre 2015): 167-78, <https://doi.org/10.1093/nop/npv025>.
11. Chiara Briani et al., « Mechanisms of Nerve Damage in Neuropathies Associated with Hematological Diseases: Lesson from Nerve Biopsies », *Brain Sciences* 11, no 2 (20 janvier 2021): 132, <https://doi.org/10.3390/brainsci11020132>.
12. Vivien Li et al., « Diagnostic Delay in a Case of T-Cell Neurolymphomatosis », *BMJ Case Reports* 12, no 12 (décembre 2019): e232538, <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232538>.
13. Qingqing Pan et Yaping Luo, « Recurrence of Nasal Type NK/T Cell Lymphoma Presenting as Neurolymphomatosis on 18F-FDG PET/CT: A Case Report and Literature Review », *Medicine* 99, no 1 (janvier 2020): e18640, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018640>.

14. Ikuo Shimizu et al., « Neurolymphomatosis in a Patient with Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal-Type: A Case Report and Literature Review », *Internal Medicine* 53, no 5 (2014): 471-75, <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.0262>.
15. Chiara Briani et al., « Primary Neurolymphomatosis as Clinical Onset of Chronic Lymphocytic Leukemia », *Annals of Hematology* 96, no 1 (janvier 2017): 159-61, <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2852-2>.
16. C Vital, E Bonnaud, et L Arne, « Polyradiculonévrite au cours d'une leucémie lymphoïde chronique ».
17. Sebastien Abad et al., « Neurolymphomatosis in Waldenström's Macroglobulinaemia ». *British Journal of Haematology*, 1999.
18. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol.* 2003 Apr;5(2):104-15. doi: 10.1093/neuonc/nop021. PMID: 12672282; PMCID:PMC1920674. ».
19. Kari L. Bjornard et al., « Two-year-old Female with EBV-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma and Subsequent CNS Involvement with Neurolymphomatosis », *Pediatric Blood& Cancer* 65, no 12 (décembre 2018): e27415, <https://doi.org/10.1002/pbc.27415>.
20. Carole De Vaugelade et al., « FDG PET/CT in Pediatric Neurolymphomatosis », *Clinical Nuclear Medicine* 42, no 5 (mai 2017): e255-57, <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001624>.
21. K. Jellinger et Th. Radaszkiewicz, « Involvement of the Central Nervous System in Malignant Lymphomas », *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histology* 370, n o 4 (1976): 345-62, <https://doi.org/10.1007/BF00445779>.
22. Sigal Grisariu et al., « Neurolymphomatosis: An International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group Report », *Blood* 115, n o 24 (17 juin 2010): 5005-11, <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258210>.
23. Ja Min Byun et al., « Diagnosis of Secondary Peripheral Neurolymphomatosis: A Multi-Center Experience », *Leukemia & Lymphoma* 58, n o 11 (2 novembre 2017): 2624-32, <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1312376>.
24. Joachim M. Baehring et Tracy T. Batchelor, « Diagnosis and Management of Neurolymphomatosis », *The Cancer Journal* 18, n o 5 (septembre 2012): 463-68, <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31826c5ad5>.
25. Pierre R. Bourque et al., « Neurolymphomatosis of the Lumbosacral Plexus and Its Branches: Case Series and Literature Review », *BMC Cancer* 19, n o 1 (décembre 2019): 1149, <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6365-y>.
26. Liesbeth P. Salm, Bernies Van Der Hiel, et Marcel P.M. Stokkel, « Increasing Importance of 18F-FDG PET in the Diagnosis of Neurolymphomatosis », *Nuclear Medicine Communications* 33, no 9 (septembre 2012): 907-16, <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283561881>.
27. Rola A Mahmoud et Charles K Abrams, « Acute Demyelinating Neuropathy in a Patient

with Neurolymphomatosis », *BMJ Case Reports*, 5 mars 2018, bcr-2017-222814, <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222814>.

28. Shoenfeld Y, Aderka D, Sandbank U, Gadot N, Santo M, Pinkhas J. « Fatal peripheral neurolymphomatosis after remission of histiocytic lymphoma ». *Neurology*. 1983 Feb;33(2):243-5. doi: 10.1212/wnl.33.2.243. PMID: 6296728..
29. Mikiko Kobayashi et al., « First Pathological Report of a de Novo CD5-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma Patient Presenting with Guillain–Barré Syndrome-like Neuropathy Due to Neurolymphomatosis », *Neuropathology* 38, n o 4 (août 2018): 417-21, <https://doi.org/10.1111/neup.12470>.
30. Carey MJ, Smith AG, Townsend JJ. « Pathologic quiz case: progressive diffuse weakness after chemotherapy for large cell lymphoma in a middle-aged woman. Lymphomatous meningitis with neurolymphomatosis ». *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Apr;124(4):645-6. doi:10.5858/2000-124-0645-PQC. PMID: 10747335.
31. Minoru Tomita et al., « Clinicopathological Features of Neuropathy Associated with Lymphoma », *Brain* 136, n o 8 (août 2013): 2563-78, <https://doi.org/10.1093/brain/awt193>.
32. Katy C. Liu et al., « Ocular Involvement in Neurolymphomatosis », *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 10 (juin 2018): 148-51, <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.02.023>.
33. Zuofeng Liu et al., « Peripheral Neurolymphomatosis with Tracheal Asphyxia: A Case Report and Literature Review », *BMC Neurology* 15, n o 1 (décembre 2015): 149, <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0405-2>.
34. Asanome Asuka et al., « A case of neurolymphomatosis that was diagnosed by acoustic nerve biopsy », *Rinsho Shinkeigaku* 58, no 2 (2018): 93-99, <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.001080>.
35. Adolfo Ramirez-Zamora et al., « Autopsy Proven Peripheral Nervous System Neurolymphomatosis Despite Negative Bilateral Sural Nerve Biopsy », *Frontiers in Neurology* 4 (2013), <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00197>.
36. M. J. van den Bent et al., « Negative Sural Nerve Biopsy in Neurolymphomatosis », *Journal of Neurology* 246, no 12 (14 décembre 1999): 1159-63, <https://doi.org/10.1007/s004150050535>.
37. Pierre Laumonerie et al., « Targeted Fascicular Biopsy of the Brachial Plexus: Rationale and Operative Technique », *Neurosurgical Focus* 42, no 3 (mars 2017): E9, <https://doi.org/10.3171/2017.1.FOCUS16404>.
38. Mathilde Duchesne et al., « Pathology of Nerve Biopsy and Diagnostic Yield of PCR-Based Clonality Testing in Neurolymphomatosis », *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 77, no 9 (1 septembre 2018): 769-81, <https://doi.org/10.1093/jnen/nly055>.
39. Sandip Basu et al., « The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging », *PET Clinics* 9, no 4 (octobre 2014): 355-70, <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2014.07.006>.

40. Anthony H. DeVries et al., « B-Cell Peripheral Neurolymphomatosis: MRI and 18F-FDG PET/CT Imaging Characteristics », *Skeletal Radiology* 48, no 7 (juillet 2019): 1043-50, <https://doi.org/10.1007/s00256-019-3145-3>.
41. Xiaoyue Tan et al., « 18F-FDG PET/CT and Clinicopathological Characteristics of Neurolymphomatosis in Lymphoma Patients »,
42. Tima Davidson et al., « FDG PET-CT Evaluation in Neurolymphomatosis: Imaging Characteristics and Clinical Outcomes », *Leukemia & Lymphoma* 59, n o 2 (février 2018): 348-56, <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1352096>.
43. Chandan G. Reddy et al., « Neuroleukemiosis: An Unusual Cause of Peripheral Neuropathy », *Leukemia & Lymphoma* 53, n o 12 (décembre 2012): 2405-11, <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.691480>.
44. M Lin et al., « Neurolymphomatosis—Diagnosis and Assessment of Treatment Response by FDG PET-CT », *Hematological Oncology* 26, n o 1 (janvier 2008): 43-45, <https://doi.org/10.1002/hon.837>.
45. Wen-lan Zhou et al., « Usefulness of 18F-FDG PET/CT in the Detection of Neurolymphomatosis », *Nuclear Medicine Communications* 35, n o 11 (novembre 2014):1107-11, <https://doi.org/10.1097/MNM.000000000000181>.
46. I.S. Haldorsen, A. Espeland, et E.-M. Larsson, « Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging », *American Journal of Neuroradiology* 32, no 6 (juin 2011): 984-92, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2171>.
47. Faiq Shaikh et al., « Diagnostic Yield of FDG-PET/CT, MRI, and CSF Cytology in Non-Biopsiable Neurolymphomatosis as a Herald Sign of Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma », *Cureus*, 9 septembre 2015, <https://doi.org/10.7759/cureus.319>.
48. Stepan Capek et al., « Tumefactive Appearance of Peripheral Nerve Involvement in Hematologic Malignancies: A New Imaging Association », *Skeletal Radiology* 44, n o 7 (Juillet 2015): 1001-9, <https://doi.org/10.1007/s00256-015-2151-3>.
49. Arena Wada et al., « Utility of Nerve Ultrasound in the Management of Primary Neurolymphomatosis: Case Report and Review of the Literature », *Clinical Neurophysiology Practice* 8 (2023): 92-96, <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2023.04.003>.
50. Joy Vijayan et al., « Role of Combined B-Mode and Doppler Sonography in Evaluating Neurolymphomatosis », *Neurology* 85, no 9 (1 septembre 2015): 752-55, <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001880>.
51. Ying-Chieh Lee et al., « Fried Egg Sign: A Typical Ultrasonography Feature of Neurolymphomatosis », *Journal of Clinical Ultrasound* 49, n o 8 (octobre 2021): 878-80, <https://doi.org/10.1002/jcu.23029>.
52. Ritu Shree et al., « The Diagnostic Dilemma of Neurolymphomatosis », *Journal of Clinical Neurology* 12, no 3 (2016): 274, <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.3.274>.
53. Ducatel P, Michaud M, Viala K, Leblond V, Charlotte F, Roos-Weil D, Benoit C, Debs R, Maisonobe T. «Neurolymphomatosis: involvement of peripheral nervous system revealing hematologic malignancy, a report of nine cases ». *J Peripher Nerv Syst*. 2023 Jun;28(2):252-261. doi: 10.1111/jns.12541. Epub 2023 Mar 19. PMID: 36861226.

54. Hyung Jun Park et al., « Partial Conduction Block as an Early Nerve Conduction Finding in Neurolymphomatosis », *Journal of Clinical Neurology* 14, no 1 (2018): 73, <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.1.73>.
55. 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* 15, no 1 (mars 2010): 1-9, <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x>.
56. Peter Y. K. Van den Bergh et al., « European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Report of a Joint Task Force—Second Revision », *Journal of the Peripheral Nervous System* 26, no 3 (septembre 2021): 242-68, <https://doi.org/10.1111/jns.12455>.
57. S. Lagarde et al., « Primary Neurolymphomatosis Diagnosis and Treatment: A Retrospective Study », *Journal of the Neurological Sciences* 342, no 1-2 (juillet 2014):178-81, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.030>.
58. Hiroki Kobayashi et al., « Limited Efficacy of High-Dose Methotrexate in Patients with Neurolymphomatosis », *International Journal of Hematology* 109, n o 3 (mars 2019): 286-91, <https://doi.org/10.1007/s12185-018-02586-7>.
59. Arushi Khurana et al., « Clinical Manifestations of, Diagnostic Approach to, and Treatment of Neurolymphomatosis in the Rituximab Era », *Blood Advances* 5, no 5 (9 mars 2021): 1379-87, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003666>.
60. P. Feugier et al., « Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude Des Lymphomes de l'Adulte », *Journal of Clinical Oncology* 23, no 18 (20 juin 2005): 4117-26, <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.131>.
61. Thomas M. Habermann et al., « Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma », *Journal of Clinical Oncology* 24, no 19 (1 juillet 2006): 3121-27, <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>.
62. H. K. Gan et al., « Neurolymphomatosis: Diagnosis, Management, and Outcomes in Patients Treated with Rituximab », *Neuro-Oncology* 12, no 2 (1 février 2010): 212-15, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop021>.
63. Ghobrial IM, Buadi F, Spinner RJ, Colgan JP, Wolanskyj AP, Dyck PJ, Witzig TE, Micallef IN, O'Neill BP. « High-dose intravenous methotrexate followed by autologous stem cell transplantation as a potentially effective therapy for neurolymphomatosis ». *Cancer*. 2004 Jun 1;100(11):2403-7. doi: 10.1002/cncr.20263. PMID: 15160344.
64. Carlos Kamiya-Matsuoka et al., « Neurolymphomatosis: A Case Series of Clinical Manifestations, Treatments, and Outcomes », *Journal of the Neurological Sciences* 343, n o 1-2 (août 2014): 144-48, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.058>.

65. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*: 2015;72:1–10.<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2347>.

## Annexes

---

Annexe 1. Avis du comité éthique	50
Annexe 2. Critères électrocliniques de PIDC	51
Annexe 2.1. Critères diagnostiques et électromyographiques de PIDC de 2010	51
Annexe 2.2. Critères diagnostiques et électromyographiques de PIDC de 2021	52
Annexe 3. Article en cours de soumission.	53

## Annexe 1. Avis du comité éthique

**CHU LIMOGES**

**Comité d'Ethique**

Président : Docteur Gérard TERRIER

---

**Avis 05-2024-02**

**Projet de thèse** : « Performances diagnostiques des nouveaux critères de PIDC chez les patients atteints de neurolymphomatose »

**Projet d'étude** réalisé par Monsieur Dylan ASMANI interne du service de Neurologie et par le Docteur Simon FRACHET du service de Neurologie sous la direction du Professeur Laurent MAGY du service de Neurologie ne recueille aucune réserve du point de vue éthique.

**Avis enregistré sous le n°05-2024-02**



**Docteur Gérard TERRIER**

## Annexe 2 : Critères électrocliniques de PIDC.

### Annexe 2.1 : Critères diagnostiques cliniques et électromyographiques de PIDC de 2010

Table 4 Clinical diagnostic criteria

(1) Inclusion criteria
(a) Typical CIDP
Chronically progressive, stepwise, or recurrent symmetric proximal and distal weakness and sensory dysfunction of all extremities, developing over at least 2 months; cranial nerves may be affected; and
Absent or reduced tendon reflexes in all extremities
(b) Atypical CIDP (still considered CIDP but with different features)
One of the following, but otherwise as in (a) (tendon reflexes may be normal in unaffected limbs):
Predominantly distal (distal acquired demyelinating symmetric, DADS) or
Asymmetric (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM), Lewis-Sumner syndrome) or
Focal (e.g., involvement of the brachial or lumbosacral plexus or of one or more peripheral nerves in one upper or lower limb)
Pure motor or
Pure sensory (including chronic immune sensory polyradiculopathy affecting the central process of the primary sensory neuron)
(2) Exclusion criteria
Borrelia burgdorferi infection (Lyme disease), diphtheria, drug or toxin exposure probably to have caused the neuropathy
Hereditary demyelinating neuropathy
Prominent sphincter disturbance
Diagnosis of multifocal motor neuropathy
IgM monoclonal gammopathy with high titre antibodies to myelin-associated glycoprotein
Other causes for a demyelinating neuropathy including POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma, diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. PNS lymphoma and amyloidosis may occasionally have demyelinating features

Table 1 Electrodiagnostic criteria

(1) Definite: at least one of the following
(a) Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
(b) Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in two nerves, or
(c) Prolongation of F-wave latency $\geq 30\%$ above ULN in two nerves ( $\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP $< 80\%$ of LLN values), or
(d) Absence of F-waves in two nerves if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes $\geq 20\%$ of LLN + $\geq 1$ other demyelinating parameter <sup>a</sup> in $\geq 1$ other nerve, or
(e) Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + $\geq 1$ other demyelinating parameter <sup>a</sup> in $\geq 1$ other nerve, or
(f) Abnormal temporal dispersion ( $> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in $\geq 2$ nerves, or
(g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in $\geq 1$ ms (median $\geq 6.6$ ms, ulnar $\geq 6.7$ ms, peroneal $\geq 7.6$ ms, tibial $\geq 8.8$ ms) <sup>b</sup> + $\geq 1$ other demyelinating parameter <sup>a</sup> in $\geq 1$ other nerve
(2) Probable
$\geq 30\%$ amplitude reduction of the proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding the posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in two nerves, or in one nerve + $\geq 1$ other demyelinating parameter <sup>a</sup> in $\geq 1$ other nerve
(3) Possible
As in (1) but in only one nerve

To apply these criteria, the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head), and tibial nerves on one side are tested. If criteria are not fulfilled, the same nerves are tested at the other side, and/or the ulnar and median nerves are stimulated bilaterally at the axilla and at Erb's point. Motor conduction block is not considered in the ulnar nerve across the elbow and at least 50% amplitude reduction between Erb's point and the wrist is required for probable conduction block. Temperatures should be maintained to at least 33°C at the palm; 30°C at the external malleolus (good practice points).

CMAP, compound muscle action potential; ULN, upper limit of normal values; LLN, lower limit of normal values.

<sup>a</sup>Any nerve meeting any of the criteria (a-g).

<sup>b</sup>Isosé S. *et al.*, in press [16].

## Annexe 2.2 : Critères électromyographiques de PIDC révisés de 2021.

TABLE 2 Motor nerve conduction criteria

**(1) Strongly supportive of demyelination:**

At least one of the following:

- (a) Motor distal latency prolongation  $\geq 50\%$  above ULN in two nerves (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome), or
- (b) Reduction of motor conduction velocity  $\geq 30\%$  below LLN in two nerves, or
- (c) Prolongation of F-wave latency  $\geq 20\%$  above ULN in two nerves ( $\geq 50\%$  if amplitude of distal negative peak CMAP  $< 80\%$  of LLN), or
- (d) Absence of F-waves in two nerves (if these nerves have distal negative peak CMAP amplitudes  $\geq 20\%$  of LLN) +  $\geq 1$  other demyelinating parameter<sup>a</sup> in  $\geq 1$  other nerve, or
- (e) Motor conduction block:  $\geq 30\%$  reduction of the proximal relative to distal negative peak CMAP amplitude, excluding the tibial nerve, and distal negative peak CMAP amplitude  $\geq 20\%$  of LLN in two nerves; or in one nerve +  $\geq 1$  other demyelinating parameter<sup>a</sup> except absence of F-waves in  $\geq 1$  other nerve, or
- (f) Abnormal temporal dispersion:  $>30\%$  duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP (at least 100% in the tibial nerve) in  $\geq 2$  nerves, or
- (g) Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) prolongation in  $\geq 1$  nerve<sup>b</sup> +  $\geq 1$  other demyelinating parameter<sup>a</sup> in  $\geq 1$  other nerve
  - (LFF 2 Hz) median  $> 8.4$  ms, ulnar  $> 9.6$  ms, peroneal  $> 8.8$  ms, tibial  $> 9.2$  ms
  - (LFF 5 Hz) median  $> 8.0$  ms, ulnar  $> 8.6$  ms, peroneal  $> 8.5$  ms, tibial  $> 8.3$  ms
  - (LFF 10 Hz) median  $> 7.8$  ms, ulnar  $> 8.5$  ms, peroneal  $> 8.3$  ms, tibial  $> 8.2$  ms
  - (LFF 20 Hz) median  $> 7.4$  ms, ulnar  $> 7.8$  ms, peroneal  $> 8.1$  ms, tibial  $> 8.0$  ms

**(2) Weakly supportive of demyelination**

As in (1) but in only one nerve.

Note 1. These criteria have been established by using a frequency filter bandpass of 2 Hz to 10 kHz for all parameters, except for distal CMAP duration prolongation where separate criteria were defined for four different LFFs of 2, 5, 10, and 20 Hz. Skin temperature should be maintained to at least 33°C at the palm and 30°C at the external malleolus.

Note 2. Extensiveness of motor nerve conduction studies (number of nerves to be studied and proximal studies):

- To apply motor nerve conduction criteria, the median, ulnar (stimulated below the elbow), peroneal (stimulated below the fibular head), and tibial nerves on one side are tested.
- If criteria are not fulfilled, the same nerves are tested at the other side, and/or the ulnar and median nerves are stimulated at the axilla and at Erb's point.
- Motor conduction block or slowing is not considered in the ulnar nerve across the elbow or the peroneal nerve across the knee.
- Between Erb's point and the wrist, at least 50% CMAP amplitude reduction is required for conduction block in the ulnar and median nerves. Proximal studies of the median nerve may require collision techniques to avoid ulnar nerve components in the median nerve CMAP when recorded from the *abductor pollicis brevis* muscle (but not when recorded from the *flexor carpi radialis* muscle).<sup>3,4,49,85,86</sup>
- For ulnar motor conduction block in the forearm, a Martin-Gruber anastomosis should be ruled out with stimulation of the median nerve at the elbow recording over the *abductor digiti minimi* muscle.
- For median motor conduction block in the forearm, co-stimulation of the ulnar nerve at the wrist must be ruled out. Stimulation of the median nerve at the wrist while simultaneously recording over the *abductor pollicis brevis* muscle and the *abductor digiti minimi* muscle can detect ulnar nerve co-stimulation; stimulation should be adapted so that no CMAP is recorded from the ulnar nerve-innervated *abductor digiti minimi* muscle.
- If distal CMAP amplitudes are severely reduced ( $< 1$  mV), recording from more proximal muscles innervated by the peroneal, median, ulnar or radial nerve may be attempted to demonstrate motor nerve conduction abnormalities meeting electrodiagnostic criteria.

Abbreviations: CMAP, compound muscle action potential; LFF, low frequency filter; LLN, lower limit of normal values; ULN, upper limit of normal values.

<sup>a</sup>Any nerve meeting any of the criteria (a-g).

<sup>b</sup>Mitsuma et al.<sup>87</sup>

## **Clinical and electrophysiological characteristics of 23 French patients with neurolymphomatosis**

Dylan Asmani<sup>1</sup>, Jean-Baptiste Chanson<sup>2</sup>, Céline Tard<sup>3</sup>, Juliette Svahn<sup>4</sup>, Antoine Pegat<sup>4</sup>, Armelle Magot<sup>5</sup>, Yann Péréon<sup>5</sup>, Jean-Philippe Camdessanché<sup>6</sup>, Samuel Naudin<sup>7</sup>, Olivier Colin<sup>7</sup>, Guillaume Taieb<sup>8</sup>, Idrissa Coulibaly<sup>9</sup>, Laurent Magy<sup>1</sup> and Simon Frachet<sup>1</sup>

### **Author affiliations:**

1 Service de Neurologie, Centre de Référence Neuropathies Périphériques Rares, NNERf, UR 20218 NeurIT, CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren, Limoges, France.

2 Centre de Référence des maladies Neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, Service de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.

3 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 – LilNCog – Lille Neuroscience & Cognition, F-59000 Lille, France , centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, CHU Lille5-

4 Service ENMG et de pathologies neuromusculaires, centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes, Hôpital Neurologique P. Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, France.

5 Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Rares AOC, Filnemus, Euro-NMD, Hôtel-Dieu, CHU Nantes, France.

6 Neurology Department, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.

7 Service de neurologie, Centre Hospitalier de Brive-la-gaillarde, France.

8 Department of Neurology, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France.

9 Department of Internal Medicine, Hospital Center of Cholet, Cholet, France.

Corresponding author: Simon Frachet [simon.frachet@chu-limoges.fr](mailto:simon.frachet@chu-limoges.fr)

# Abstract

**Introduction/Aims:** Neurolymphomatosis is a hematological complication caused by the direct infiltration of malignant lymphomatous cells into the peripheral nervous system. Since nerve conduction studies have reported demyelinating features, clinicians may misdiagnose neurolymphomatosis as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). However, it is unclear whether neurolymphomatosis meets the revised criteria of 2021 for CIDP.

**Methods:** We retrospectively analyzed 23 patients with primary or secondary neurolymphomatosis from nine French hospitals. Herein, we describe the clinical and electrophysiological features of these patients.

**Results:** We found six electroclinical patterns: mononeuropathy multiplex (26.1%), polyradiculopathy (21.7%), radiculoplexus neuropathy (17.4%), length-dependent polyneuropathy (17.4%), polyradiculoneuropathy (13%), and isolated mononeuropathy (4.3%). Further, 152 motor nerves were analyzed, and conduction blocks were found in 13.8% of them. Eight patients (34.7%) presented at least one conduction block on nerve conduction study. Other demyelinating parameters fulfilling the 2021 CIDP criteria were extremely rare such as reduced conduction velocities (1.7%), delayed distal motor latencies (3%), abolished F-waves (12.4%), and delayed F-waves (7.7%). Five patients met the 2010 CIDP criteria, whereas only one met the 2021 CIDP criteria.

**Discussion:** Demyelinating features are rare in neurolymphomatosis, and a conduction block is the most frequent abnormality. Consequently, only a few patients met the 2021 criteria for CIDP diagnosis. This is likely attributable to the inclusion of sensory criteria and the need to search for red flags before diagnosing CIDP. Clinicians should consider neurolymphomatosis in patients who present with red flags or atypical CIDP.

**Keywords:** neurolymphomatosis, CIDP, demyelinating parameters, conduction block, neuropathy

# Introduction

Neurolymphomatosis is a rare presentation of hematological malignancies caused by the infiltration of malignant lymphomatous cells into the peripheral nervous system, including the cranial nerves. It is most commonly observed in non-Hodgkin's lymphoma (NHL), particularly in diffuse large B-cell lymphoma; however, researchers have also reported cases of neurolymphomatosis secondary to T-lymphoma, NK-lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, and Waldenström's macroglobulinemia<sup>2-5</sup>. Its clinical presentation is highly heterogeneous, with mainly four historically described phenotypes: painful neuropathies/radiculopathies, painless neuropathies, cranial neuropathy, and mononeuropathy with or without pain<sup>6</sup>. Therefore, the diagnosis of this condition can be complex, although progress in metabolic imaging has allowed earlier diagnosis<sup>7,8</sup>.

Nerve conduction studies (NCS) are essential for evaluating neuropathy; however, only a few studies have examined this issue in neurolymphomatosis. Researchers have described three main electrophysiological profiles in patients with primary neurolymphomatosis: multiple mononeuropathies, symmetrical, and asymmetrical sensory-motor neuropathy<sup>9</sup>. A partial conduction block may be an early marker of neurolymphomatosis<sup>10</sup>. Electrodiagnostic demyelinating patterns have also been described in NCS, explaining why chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is one of the main differential diagnoses for neurolymphomatosis<sup>11</sup>. The same study revealed that one-third of patients diagnosed with neurolymphomatosis fulfilled the 2010 EFNS/PNS CIDP criteria, but only 15 patients were studied. To date, no study has been conducted on the updated 2021 EAN/PNS CIDP criteria<sup>12</sup>. This study aimed to describe the clinical and electrophysiological features of patients with neurolymphomatosis and to determine whether they met the revised criteria of 2021 for CIDP.

# Methods

## Study design

This retrospective multicenter study was conducted in 9 French hospitals (Limoges, Lyon, Strasbourg, Nantes, Lille, Montpellier, Saint-Etienne, Brive-La-Gaillarde and Cholet) in patients diagnosed with neurolymphomatosis between October 2004 and September 2023.

All patients included in this study were diagnosed with neurolymphomatosis by a neurologist and/or hematologist, either histologically by nerve biopsy or a combination of clinical presentation, imaging results, cerebrospinal fluid, and blood analyses, response to treatment, and exclusion of differential diagnosis. This study included patients with primary or secondary neurolymphomatosis. Patients without electroneuromyography data were excluded.

## Clinical Assessment

Clinical data were retrospectively collected from patients' medical records in the participating centers. The collected clinical information included sex, age at symptom onset, pain, and neurological signs and symptoms (muscle weakness, sensory deficit, and the affected nerve's topography). We also considered other causes of neuropathy such as diabetes mellitus, alcohol consumption, and autoimmune diseases. Onset was classified as acute or subacute if symptoms developed within 3 months and chronic if they appeared over a period of more than 3 months. We evaluated the Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS), which ranges from 0 (no impairment) to 12. Prognostic parameters according to the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ranging from 0 (fully active) to 4 (completely disabled) were also recorded<sup>13</sup>. Additionally, we examined the results of biological and cerebrospinal fluid analyses, nerve biopsy, and imaging findings, such as FDG-PET/CT and brain, spinal cord, and plexus MRI.

## Nerve conduction studies

NCS results were obtained from the participating centers. All included patients underwent at least one NCS. Distal motor latencies, motor nerve conduction velocities (MNCV), and compound muscle action potentials (CMAP) were evaluated in the median, ulnar, fibular, and tibial nerves. MNCV was calculated using the following nerve segments: wrist-to-elbow for the median nerve; wrist-to-below the elbow for the ulnar nerve; ankle-to-below the neck of the fibula, fibular nerve; and, ankle-to-popliteal fossa, tibial nerve. The presence and latency of the F-waves were assessed. For the sensory nerves, conduction velocity and action potentials were recorded from the median, ulnar, radial, sural, and superficial fibular nerves. Sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes were assessed from peak to peak from the median and ulnar nerves were recorded orthodromically or antidromically depending on local practice, whereas radial, sural, and superficial peroneal SNAP were recorded antidromically.

A conduction block was defined as a decrease of >30% in the negative-peak amplitude of the CMAP between distal and proximal stimulations, except in the case of the tibial nerve, where a 50% decrease was required. Proximal amplitudes of the ulnar and fibular nerves below the elbow and fibular neck, respectively, were measured to avoid blocks associated with entrapment. Temporal dispersion was analyzed and retained if the increase of CMAP duration was >30% between distal and proximal stimulations. Needle electromyographic analysis was performed on several muscles in each patient to determine spontaneous resting and voluntary activity.

One aim of this study was to determine whether patients diagnosed with neurolymphomatosis met the criteria for CIDP based on their clinical and electrophysiological features. The criteria used were those outlined in the 2010 and 2021 revisions by the European Federation of Neurological Societies and European Academy of Neurology, respectively<sup>12,14</sup>.

## **Ethics**

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Individual written consent was not required because of the retrospective design, and the study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Limoges (registration number 05-2024-02).

## **Statistical analysis**

We described the characteristics of the study population using descriptive statistics. Quantitative values are expressed as medians (IQR). We used the Fisher exact test to compare the key qualitative variables between patients with primary and secondary neurolymphomatosis. Statistical analyses were two-tailed with an adjusted significance level of 0.005, using the Bonferroni correction for multiple comparisons.

# Results

## Study population

Twenty-three patients diagnosed with either primary or secondary neurolymphomatosis were enrolled. In 13 of the 23 patients (56%), peripheral nervous system involvement was the first symptom revealing hemopathy (primary neurolymphomatosis), and the remaining 10 patients had a history of known hemopathy (secondary neurolymphomatosis). Table 1 shows the main clinical and electrophysiological features of the patients. Sixteen patients (69.6%) were men, and the median age of the patients at symptom onset was 65 years. The onset of neuropathy was acute or subacute in 9/23 (39.1%) patients and chronic in 14/23 patients (60.9%). Almost all the patients had sensory-motor deficits with areflexia (Table 1). Fourteen patients (63.7%) experienced painful neuropathy, and six (26.7%) had cranial nerve involvement. The median ONLS and ECOG-PS scores were 5 and 2, respectively. Among hematological malignancies, the highest proportion was of NHL in 18 of 23 patients (78.2%), of whom 13 diffuse large B-cell lymphoma, 2 T-cell lymphoma, 2 Waldenström macroglobulinemia, and 1 undetermined B-cell lymphoma. The remaining cases included 1 chronic lymphocytic leukemia and 4 unclassified lymphomas.

Nerve biopsies were performed in 14 patients, and neurolymphomatosis was diagnosed in seven. Only one biopsy was performed under positron emission tomography guidance, which yielded a positive result. Fifteen patients underwent (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. Of these, five showed FDG avidity on the nerve tract or nerve roots (33%), seven showed lymphoma dissemination, and the findings were unremarkable in the remaining three patients. Abnormalities were detected in 14 of the 17 patients (82%) who underwent plexus or spinal cord MRI. Of these, 12 showed abnormal enlargement of the roots/nerves and contrast enhancement, whereas the other 2 showed associated medullary lymphoma and lymphoma on bone dissemination. Seventeen patients underwent brain MRI, six of whom showed contrast enhancement of the cranial nerves, and one had an associated central nervous system lymphoma. Only one patient did not undergo lumbar puncture. Malignant cells were found in the CSF of four patients (18%). Serum protein electrophoresis data were obtained from 15 patients, of whom 6 had a monoclonal gammopathy (40%). Of the primary neurolymphomatosis, four patients underwent bone marrow biopsy. Two of these biopsies were positive for lymphoma.

Based on the results of NCS, we identified six distinct electroclinical patterns, of which the most common ones indicated multiple mononeuropathies (26.1%) and polyradiculopathy (21.7%). Four patients exhibited abnormalities in multiple nerve roots and the cervical or lumbosacral plexus, consistent with radiculoplexus neuropathy (17.4 %). Four patients had axonal length-dependent polyneuropathy (17.4%); 3 had polyradiculoneuropathy (13%); 1 isolated mononeuropathy of the left fibular nerve (4.3%).

## Nerve conduction studies and CIDP criteria

We analyzed whether the patients met the 2010 and 2021 CIDP criteria. Initial diagnosis of CIDP was considered in five of our patients (21.7%), of whom three met only the 2010 criteria for CIDP. Two additional patients met the CIDP criteria despite not having a suspected diagnosis of CIDP; one met both the 2010 and 2021 criteria, whereas the other only met the 2010 criteria. The reason for no longer meeting the latest criteria was due to the presence of a red flag, such as pain, and not fulfilling the sensory criteria added in the 2021 revision. Altogether, five patients met the 2010 CIDP criteria (21.7%), and only one of them also met the 2021 criteria (4.3%).

We studied a total of 152 motor nerves. We found that twenty distal CMAP were abolished. The results of the motor nerve studies are shown in Table 2. We assessed each electrical parameter to determine whether it met the 2021 CIDP criteria. Out of the 132 distal motor latencies analyzed, only 4 (3%) met the new CIDP criteria. The proximal amplitude of the 116 nerves was determined, to calculate conduction velocities and the search for conduction blocks. Two out of 116 nerves tested showed significantly slower motor conduction velocities (1.7%). A total of 16 (13.8%) conduction blocks were observed (7 on the ulnar nerve, 6 on the fibular nerve, and 3 on the tibial nerve) in 8 of our patients (34.7%). Additionally, we observed 6 (5.2%) instances of temporal dispersion. Eleven out of the 89 tested F-waves were abolished (12.4%), and 6 (7.7%) out of the 78 had increased latency  $\geq 20\%$  above the upper limit of the normal.

One hundred and twenty-four sensory nerves were tested, of which 27 (21.7%) were abolished. In the remaining 97 sensory nerves, 23 (23.7%) showed a decreased conduction velocity according to local normative values. Only 3 (3.1%) showed a significant decrease meeting the sensory 2021 CIDP criteria.

## **Primary or secondary neurolymphomatosis**

The key clinical and neurophysiological characteristics of primary and secondary neurolymphomatosis were compared (Table 3). We found no significant differences in the presence or asymmetry of symptoms. NCS also showed no differences in the type of electrodiagnostic pattern, presence of a conduction block or temporal dispersion, or response to CIDP criteria.

# Discussion

This retrospective study included 23 patients diagnosed with neurolymphomatosis, including 7 (30%) with a histological diagnosis based on nerve biopsy. The nerve biopsy's diagnostic yield in our cohort was 50%, consistent with a previous study's findings<sup>1</sup>, emphasizing the need for imaging guidance before biopsy. The other patients were diagnosed based on a combination of clinical presentation, imaging findings, and CSF analysis. The diagnostic yields of these tests were consistent with those reported in the literature, with PET-scan, MRI, and CSF testing yielding 80%, 70.6%, and 18.2%, respectively. Six distinct electroclinical patterns were identified: multiplex or isolated mononeuropathy, axonal length-dependent polyneuropathy, polyradiculoneuropathy, polyradiculopathy, and radiculoplexus neuropathy. This confirms that the presentation of neurolymphomatosis is heterogeneous, making the diagnosis challenging. Radiculoplexus neuropathy is a rare peripheral neuropathy, and its presence should always be promptly considered as an underlying malignant cause<sup>15</sup>. This study demonstrated that patients with neurolymphomatosis exhibit minimal demyelinating abnormalities on NCS. The only frequently encountered abnormality was the presence of conduction blocks, which was found in 34.7% of the patients and 13.8% of the motor nerves examined. This proportion is lower than that reported in a previous study, where, in a smaller sample, 58% of patients were found to have at least one partial conduction block<sup>10</sup>. However, these blocks showed no significant temporal dispersion as previously reported.

This study aimed to evaluate whether neurolymphomatosis met the diagnostic criteria for CIDP of both the 2010 and 2021 versions. Only one patient met the 2021 CIDP criteria, whereas 21.7% (5/23) met the 2010 criteria. The reason for this change was the inclusion of sensory criteria and the need to systematically identify red flags before diagnosing CIDP. Thus, the risk of overlooking underlying neurolymphomatosis is reduced by strictly applying the newest CIDP criteria, which appear to be more specific. These results are consistent with the recent literature observations. Although a previous study reported that 33% of patients with neurolymphomatosis met the 2010 CIDP criteria<sup>11</sup>, a more recent

study of 9 patients with primary neurolymphomatosis found that none of them fulfilled the 2010 criteria<sup>9</sup>. To our knowledge, this is the first study to examine the 2021 criteria for CIDP in neurolymphomatosis. An incorrect initial diagnosis of CIDP can result in inappropriate and ineffective treatment. None of our patients initially suspected of having CIDP showed improvement with intravenous immunoglobulins, resulting in a significant delay in diagnosis. Therefore, it is crucial to promptly re-evaluate the diagnosis of CIDP, especially in the presence of red flags, such as intense pain, lack of response to intravenous immunoglobulin, subacute onset, rapid worsening of symptoms, cranial nerve involvement, and general signs.

Few studies have compared the characteristics of primary and secondary neurolymphomatosis. In 2022, Tan et al. found no differences in sex, age at symptom onset, lymphoma type, clinically involved nerve structures, or PET abnormalities; however, no comparisons were made based on NCS results<sup>16</sup>. Our study found no significant differences in NCS characteristics between primary and secondary neurolymphomatosis, although patients with primary neurolymphomatosis included a non-significant but greater proportion of those with polyradiculopathy.

This study was retrospective and included a small but significant number of patients owing to the condition's rarity. This retrospective analysis of NCS may have been susceptible to bias, given the lack of a standardized protocol among different centers. Additionally, this retrospective study did not thoroughly analyze the proximal conduction block with stimulation of Erb's point, which was rarely performed in our cohort. We also recruited a significant number of patients based on nerve biopsies and registers, therefore more likely to present with multineuritis rather than polyradiculoneuropathy. Altogether, these issues may have contributed to an underestimation of the proportion of conduction block.

In conclusion, demyelinating abnormalities are exceedingly rare in patients diagnosed with neurolymphomatosis, except for conduction block without significant temporal dispersion. Almost none of our patients met the revised CIDP criteria for 2021, which seem to be more specific than the 2010 criteria. These results prompt clinicians to carefully analyze whether the characteristics revealed by NCS meet the new criteria and look for red flags before concluding the diagnosis of CIDP.

## References

1. Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, Bent MJ van den, Bokstein F, Schiff D, *et al*. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2010;115:5005–5011. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258210>.
2. Li V, Jaumuktane Z, Cwynarski K, Carr A. Diagnostic delay in a case of T-cell neurolymphomatosis. *BMJ Case Rep*: 2019;12:e232538. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232538>.
3. Pan Q, Luo Y. Recurrence of nasal type NK/T cell lymphoma presenting as neurolymphomatosis on 18F-FDG PET/CT. *Medicine*: 2020;99:e18640. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018640>.
4. Briani C, Visentin A, Cavallaro T, Cacciavillani M, Cabrini I, Ferrari S, *et al*. Primary neurolymphomatosis as clinical onset of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*: 2017;96:159–161. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2852-2>.
5. Abad S, Zagdanski A, Brechignac S, Thioliere B, Brouet J, Mariette X. Neurolymphomatosis in Waldenström's macroglobulinaemia. *Br J Haematol*: 1999;106:100–103. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01482.x>.
6. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro-oncology*: 2010;12:212–215. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop021>.
7. DeVries AH, Howe BM, Spinner RJ, Broski SM. B-cell peripheral neurolymphomatosis: MRI and 18F-FDG PET/CT imaging characteristics. *Skelet Radiol*: 2019;48:1043–1050. <https://doi.org/10.1007/s00256-019-3145-3>.
8. Salm LP, Hiel BV der, Stokkel MPM. Increasing importance of 18F-FDG PET in the diagnosis of neurolymphomatosis. *Nucl Med Commun*: 2012;33:907–916. <https://doi.org/10.1097/mnm.0b013e3283561881>.
9. Ducatel P, Michaud M, Viala K, Leblond V, Charlotte F, Roos-Weil D, *et al*. Neurolymphomatosis: involvement of peripheral nervous system revealing hematologic malignancy, a report of nine cases. *J Peripher Nerv Syst*: 2023. <https://doi.org/10.1111/jns.12541>.
10. Park HJ, Shin HY, Kim SH, Jeong H-N, Choi Y-C, Suh BC, *et al*. Partial Conduction Block as an Early Nerve Conduction Finding in Neurolymphomatosis. *J Clin Neuro*: 2018;14:73–80. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.1.73>.

11. Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, *et al*. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*: 2013;136:2563–2578. <https://doi.org/10.1093/brain/awt193>.
12. Bergh PYKV den, Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, *et al*. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force — Second Revision. *J Peripher Nerv Syst*: 2021. <https://doi.org/10.1111/jns.12455>.
13. Graham RC, Hughes RAC. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*: 2006;77:973. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.081547>.
14. PNS JTF of the E and the. 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. *J Peripher Nerv Syst Jpn*: 2010;15:1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x>.
15. Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol*: 2015;72:1–10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2347>.
16. Tan X, Sun X, Yuan H, He L, Ding C, Jiang L. 18F-FDG PET/CT and clinicopathological characteristics of neurolymphomatosis in lymphoma patients. *Hell J Nucl Med*: 2022;25:285–296. <https://doi.org/10.1967/s002449912517>.

**Table 1.** Characteristics of patients with neurolymphomatosis

Variable	Patients
	(n=23)
Age at symptom onset, years	65 [56 ; 69]
Male sex	16 (69.6%)
Diabetes mellitus	5 (21.7%)
Acute or subacute onset	9 (39.1%)
<b>Type of neurolymphomatosis</b>	
Primary	13 (56.5%)
Secondary	10 (43.5%)
<b>Combined CNS lymphoma</b>	3 (13.0%)
<b>Hematologic malignancy</b>	
Non-Hodgkin lymphoma	18 (78.3%)
Diffuse large B-Cell lymphoma	13 (56.5%)
<b>Clinical symptoms</b>	
Motor deficit	21 (91.3 %)
Sensory deficit	20/22 (90.9%)
Asymmetry	16/23 (69.6%)
Pain	14/22 (63.7%)
Cranial nerve involvement	6 (26.1%)
Areflexia	21 (91.3%)
ONLS	5 [3.5 ; 7.0]
ECOG-PS	2 [1.5 ; 3.0]
<b>CSF Analysis</b>	
Elevated cell count (> 5 cells/mm <sup>3</sup> )	13/22 (59%)
Elevated protein level (> 0.5 g/L)	20/22 (90.9%)
Malignant cells in cytology	4/22 (18.2%)
<b>Imaging</b>	
PET-scan with nerve FDG-uptake	5/15 (33.3%)
MRI spinal/plexus involvement	12/17 (70.6%)

Brain MRI cranial nerve enhancement	6/17 (35.2%)
<b>Neurolymphomatosis on nerve biopsy</b>	7/14 (50%)
<b>NCS pattern</b>	
Polyradiculopathy	5 (21.7%)
Radiculoplexus neuropathy	4 (17.4%)
Length-dependent polyneuropathy	4 (17.4%)
Polyradiculoneuropathy	3 (13.0%)
Isolated mononeuropathy	1 (4.3%)
Multiple mononeuropathy	6 (26.1%)
<b>Type of neuropathy</b>	
Motor predominance	7 (30.4%)
Sensory predominance	1 (4.3%)
Sensorimotor	14 (60.9%)

CSF, cerebrospinal fluid; ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status); NCS, nerve conduction studies; ONLS, Define all abbreviations immediately below the table.

**Table 2.** Motor neurophysiological characteristics of patients with neurolymphomatosis.

Affected nerves	CMAP amplitude, mV		Distal motor latency, ms	Conduction velocity, m/s	F-wave latency, ms
	Distal	Proximal			
<b>Median (n=32)</b>		n=27			n=20
Median [Q1-Q3]	6.9 [5.1-8.4]	6.9 [5.3-8.5]	3.2 [2.9-3.7]	50.8 [48.1-54]	29 [27.4-31.4]
Abolished	4 (12.5)				0 (0)
EAN motor nerve conduction criteria*, n (%)			0 (0)	0 (0)	1 (5)
30% conduction block, n (%)	0 (0)				
30% temporal dispersion, n (%)	1 (3.2)				
<b>Ulnar (n=34)</b>		n=32			n=20
Median [Q1-Q3]	8.5 [6-9.8]	7.6 [4.8-8.9]	2.8 [2.5-3]	54.4 [48-58.1]	30.9 [27.7-31.7]
Abolished	0 (0)				1 (4.8)
EAN motor nerve conduction criteria*, n (%)			2/34 (5.9)	2/32 (6.25)	3 (15)
30% conduction block, n (%)	7 (21.9)				
30% temporal dispersion, n (%)	1 (2.9)				
<b>Fibular (n=44)</b>		n=35			n=14
Median [Q1-Q3]	1.8 [0.4-3.3]	2 [0.7-3.3]	4.6 [4-5.2]	38.9 [36.4-41.5]	52.5 [51.4-57.2]
Abolished	9 (20.5)				8 (36)
EAN motor nerve conduction criteria*, n (%)			2/35 (5.7)	0 (0)	0 (0)
30% conduction block, n (%)	6 (15)				
30% temporal dispersion, n (%)	2 (4.5)				
<b>Tibial (n=42)</b>		n=22			n=24
Median [Q1-Q3]	3.1 [0.7-8.5]	2.7 [1.2-5.7]	4.8 [4.1-5.8]	38.2 [35.1-41]	58 [51.7-65.4]
Abolished	7 (16.7)				2(7.7)
EAN motor nerve conduction criteria*, n (%)			0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
50% conduction block, n (%)	3 (12)				
30% temporal dispersion, n (%)	2 (4.8)				

EAN, European Academy of Neurology

\* The EAN motor nerve conduction criteria were considered met if one of the following criteria was fulfilled:

Motor distal latency prolongation  $\geq 50\%$  above ULN, or

Reduction of motor conduction velocity  $\geq 30\%$  below LLN, or

Prolongation of F-wave latency  $\geq 20\%$  above ULN ( $\geq 50\%$  if amplitude of distal negative peak CMAP  $< 80\%$  of LLN)

**Table 3.** Comparison of clinical and electrophysiological characteristics between patients with primary and secondary neurolymphomatosis.

	Primary Neurolymphomatosis (n=13)	Secondary Neurolymphomatosis (n=10)	p-value*
<b>Asymmetrical motor deficit</b>	10 (76.9)	6 (60)	0.65
<b>Painful neuropathy</b>	10 (76.9)	4 (40)	0.10
<b>Cranial Neuropathy</b>	3 (23.1)	3 (30)	1
<b>Patients with conduction block &gt; 30%</b>	5 (38.4)	3 (30)	1
<b>Patients with temporal dispersion &gt; 30%</b>	3 (23.1)	3 (30)	1
<b>Motor predominance</b>	6 (46.1)	1 (10)	0.089
<b>Sensory predominance</b>	1 (7.7)	0 (0)	1
<b>Fulfill 2010 CIDP Criteria</b>	3 (23.1)	2 (20)	1
<b>Fulfill 2021 CIDP Criteria</b>	0 (0)	1 (10)	0.43
<b>Electroclinical Pattern</b>			0.030
Polyradiculopathy	5 (38.4)	0 (0)	
Mononeuropathy multiplex	2 (15.4)	4 (40)	
Isolated Mononeuropathy	1 (7.7)	0 (0)	
Polyradiculoneuropathy	3 (23.1)	0 (0)	
Length-dependent polyneuropathy	1 (7.7)	3 (30)	
Radiculoplexus neuropathy	1 (7.7)	3 (30)	

Data are expressed as n(%).

\*P-values were calculated using a two-tailed Fischer exact test with an adjusted significance level of 0.005 using Bonferroni correction for multiple comparisons.

## 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.

## Caractéristiques électrocliniques des neurolymphomatoses : une étude Française multicentrique

---

La neurolymphomatose est une complication des hémopathies due à l'infiltration directe du système nerveux périphérique. En raison de la présence d'éléments démyélinisant à l'électroneuromyogramme, la PIDC est considérée comme le diagnostic erroné le plus courant. Il n'a pas été étudié si la neurolymphomatose répond aux critères révisés de 2021 pour la PIDC. Nous avons inclus rétrospectivement 23 patients atteints de neurolymphomatose primaire ou secondaire suivis dans 9 hôpitaux français. Nous avons décrit leurs caractéristiques cliniques et électrophysiologiques. Six schémas électrocliniques ont été identifiés : les mononeuropathies multiples (26,1 %), les polyradiculopathies (21,7 %), les radiculoplexopathies (17,4 %), les polyneuropathies longueur dépendante (17,4 %), les polyradiculonévrites (13 %) et les mononeuropathies isolées (4,3 %). Nous avons analysé 152 nerfs moteurs et un bloc de conduction a été retrouvé dans 13,8 % d'entre eux. La présence d'autres éléments démyélinisants répondant aux critères de PIDC de 2021 était extrêmement rares, avec peu de vitesses de conduction réduites (1,7 %), de latences motrices distales allongées (3 %), d'ondes F abolies (12,4 %) ou allongées (7,7 %). Cinq patients répondaient aux critères de PIDC de 2010 et un seul d'entre eux répondait aux critères de 2021. Cette étude suggère que les éléments démyélinisants restent rares dans la neurolymphomatose, le bloc de conduction étant l'anomalie principale trouvée. Par conséquent, seuls quelques patients répondaient aux nouveaux critères de PIDC. Ceci est attribuable au rajout de critères sensitifs et à la nécessité de rechercher des drapeaux rouges avant de poser le diagnostic de PIDC. La neurolymphomatose devrait être envisagée chez tous les patients présentant des signes d'alerte ou une PIDC atypique.

---

Mots-clés : neurolymphomatose, PIDC, démyélinisant, bloc de conduction, neuropathie

## Electroclinical characteristics of neurolymphomatosis : a French multicenter study

---

Neurolymphomatosis is a complication of hematological disease due to direct infiltration of the peripheral nervous system. Due to the presence of demyelinating elements on nerve conduction studies, CIDP was found to be the most common misdiagnosis. Whether neurolymphomatosis meets the revised criteria of 2021 for CIDP has not been studied. We retrospectively included 23 patients with primary or secondary neurolymphomatosis followed in 9 French hospitals. We described their clinical and electrophysiological features. Six electroclinical patterns were found: mononeuropathy multiplex (26.1%), polyradiculopathy (21.7%), radiculoplexus neuropathy (17.4 %), length-dependent polyneuropathy (17.4%), polyradiculoneuritis (13%) and isolated mononeuropathy (4.3%). 152 motor nerves were analyzed, and a conduction block was found in 13.8% of them. Other demyelinating parameters fulfilling the 2021 CIDP criteria were extremely rare such as reduced conduction velocities (1.7%), delayed distal motor latencies (3%), abolished F-waves (12.4%) and delayed F-waves (7.7%). Five patients met the 2010 CIDP criteria and only one of them met the 2021 CIDP criteria. This study suggests that demyelinating features remain rare in neurolymphomatosis, with conduction block being the primary abnormality found. Consequently, only a few patients met the new criteria for CIDP. This is likely attributed to the inclusion of sensory criteria and the necessity to search for red flags before diagnosing CIDP. Neurolymphomatosis should be considered in patients presenting with red flags or atypical CIDP.

---

Keywords : neurolymphomatosis, CIDP, demyelinating parameters, conduction block, neuropathy

