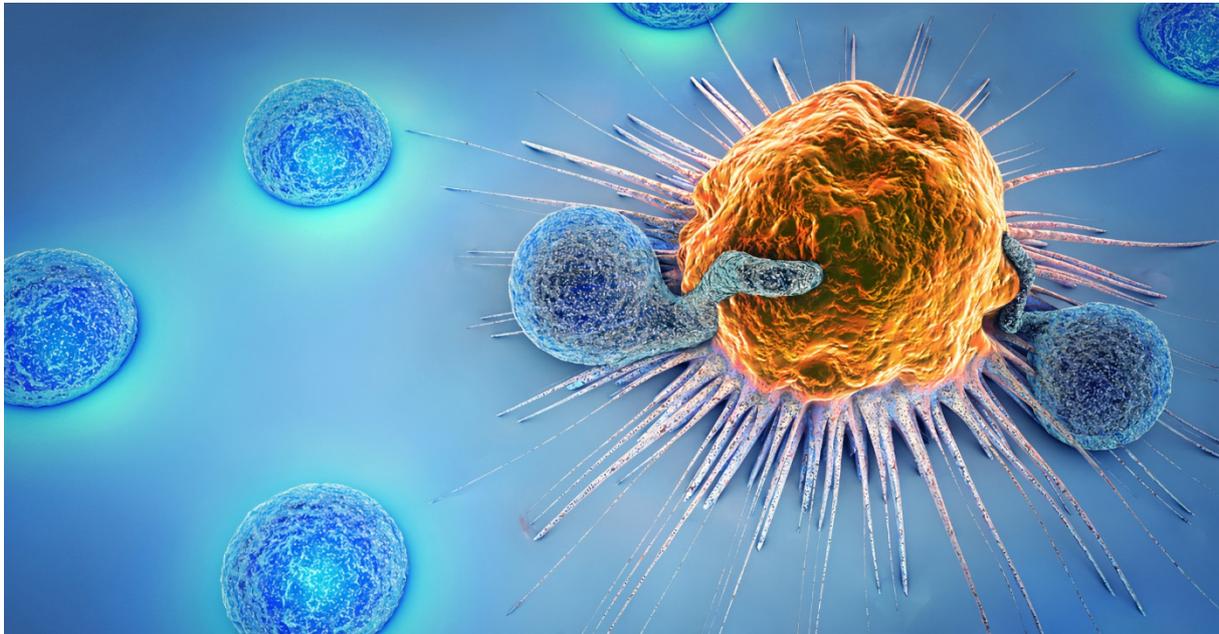


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira, Béjaïa
Faculté de Médecine de Béjaïa
Service d'hématologie Pr LEKHDARI
Mémoire de fin d'étude
En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

Lymphome cérébral primitif

A propos de deux cas immunocompétents



Présenté par :

SIAD Mohamed islam

SMAHI Meziane

Soutenu le 27.09.2022

Dr Touati

Dr Brahim

Dr Takka

Encadré par :

Dr Ouamrane

devant le jury composé de

Président

Examinatrice

Examinatrice

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira, Béjaïa
Faculté de Médecine de Béjaïa
Service d'hématologie Pr LEKHDARI

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine

Lymphome cérébral primitif

A propos de deux cas immunocompétents

Présenté par :

SIAD Mohamed islam

SMAHI Meziane

Encadré par :

Dr Ouamrane

Soutenue le 27.09.2022

Dr Touati

Dr Brahim

Dr Takka

devant le jury composé de

Président

Examinatrice

Examinatrice

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité
dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté,
sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées
dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne
ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et
de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-
dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront
confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas
abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui
dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour
assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y
manque.

Remerciement

Nous tenons à remercier en premier lieu Dieu l'omniscient et l'omnipotent qui nous a donné la force et la volonté pour mener à terme ce travail.

Nous remercions ainsi nos familles qui ne cessent de nous encourager durant ce long parcours.

Nos remerciements les plus sincères vont à notre encadreuse Madame Ouamrane, pour sa disponibilité, ses efforts et plus singulièrement pour les conseils éclairés qu'elle nous a prodigué tout au long de notre travail, votre amabilité et votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous remercions les membres des jurys pour l'effort qu'ils feront dans le but d'examiner ce modeste travail.

Nous tenons également à exprimer nos gratitude envers tous les enseignants et les employés de département de médecine qui ont contribué à notre formation.

Nous exprimons notre reconnaissance à tous les enseignants depuis le primaire jusqu'au moment présent, qui nous ont enrichis avec un précieux savoir qui est le meilleur héritage pour le présent et l'avenir.

Qu'il nous soit permis de remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère qui a su m'éduquer et me soutenir durant mon enfance; Que Dieu le tout puissant lui accorde sa miséricorde.

J'aurais aimé que vous soyez là, lah yrhmak ya yemma.

A mon père qui a su me soutenir durant toute ma vie et durant mes années en médecine ; que Dieu le tout puissant le préserve en bonne santé et lui accorde une longue vie pleine de joie.

A mes très chères frères et sœurs : a/rezak, laid, hakima, Sara, qui ont été toujours présent pour moi, merci à vous.

A mes grands-parents, que j'aurai aimé voir aujourd'hui, que dieu leurs accorde sa miséricorde.

A mes amis Moussa, Salim avec qui j'ai partagé mes études, des moments de détente qu'il soit à la plage, au différent restaurant, au tables de domino sans oublier l'air frais de la cour de pépinière et plein d'autres trucs, merci à vous.

A toute personne qui m'a aidé et encouragé durant ce long cursus.

A mon binôme et ami Mohamed, sans qui ce travail ne sera pas fait.

SMAHI MEZIANE

Table des matières :

Liste des abreviation :	4
Liste des figures :	7
I. Introduction :	1
I.1 Généralités sur les lymphomes :	1
I.2 Définition des lymphomes cérébraux primitifs :	2
II. Intérêt de la question:	4
II. 1 Épidémiologique :	4
II. 2 Diagnostique :	5
II. 3 Thérapeutique :	5
II. 4 Pronostique :	6
III. Présentation clinique (symptomes) :	7
IV. Diagnostic:	8
IV. 1 Examen physique :	8
IV. 2 Examen complémentaire :	8
IV.2.1 Imagerie :	8
IV.2.1.1 TDM cérébral :	8
IV.2.1.2 IRM cérébral :	9
IV.2.1.3 TEP scan :	15
IV. 3 Diagnostic histologique :	15
IV. 4 Etiopathogénie:	16
IV.4.1 Lymphome diffus à grandes cellule B (LDGCB) :	16
IV.4.2 Lymphome de Burkitt :	21
IV.4.3 Lymphomes à cellules B de bas grade et lymphomes à cellules T :	22
V.Diagnostic différentiel :	25
VI. Bilan d'extension :	26
VI. 1 Tomographie par émission de positons (TEP) :	26
VI. 2 TDM thoraco-abdomino-pelvienne :	26

VI. 3 Biopsie ostéo-médullaire :	26
VI. 4 Echographie testiculaire :	26
VI. 5 Bilan hépatique :	26
VI. 6 Recherche d'atteinte méningée :	27
VI. 7 Examen ophtalmologique :	27
VII. Facteurs pronostiques :	27
VIII. Bilan pré-thérapeutique :	28
IX. Traitement :	29
IX.1 Chimiothérapie :	29
VIII.1.1Méthotrexate à haute dose (MTXHD) :	29
IX.1.1.1 Contre-indication :	30
IX.1.1.2 Toxicité aiguë :	30
IX.2 Polychimiothérapies :	31
IX.3 Immunothérapie :	31
VIII. 3.1 Rituximab intra-veineux (IV) :	31
VIII. 3.2 Rituximab intra-thécal (IT) :	32
IX.4 Radiothérapie :	32
IX.5 Corticothérapie :	33
IX.6 Traitements de 2ème ligne :	33
IX.7 Lymphome récurrent/récidivant :	34
IX.8 Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :	35
IX.9 Chirurgie :	36
IX.10 Autres molécules, perspectives thérapeutiques et essais en cours :	37
X.Complications :	29
X.1 Complications lies au traitement :	29
X.2 Complication de décubitus :	30
X.2.1 Complication cutanées :	30
X.2.1.1 Escarres :	30
X.2.2 Complications cardiovasculaires :	31
X.2.3 Complications respiratoires :	31
X.2.4 Complications digestives :	31
X.2.5 Complications urinaires :	31

X.2.6 Complications psychologiques :	32
XI. Conclusion:	37
<i>PARTIE PRATIQUE</i>	38
I. Objectif de notre étude :	39
II. Cadre de l'étude:	39
III. Materiel:	39
III.1 Recueil des informations :	39
III.1.1 Méthodologie de l'enquête :	39
IV. Cas cliniques :	39
IV. 1 Cas clinique N°01	39
IV.1.1 Antécédents :	39
IV.1.2 Histoire de la maladie :	40
IV.1.3 La clinique :	40
IV.1.4 La biologie :	41
IV.1.5 La radiologie :	41
IV.1.6 Examen de certitude	42
IV.1.7 Bilan d'extension :	42
IV.1.8 Bilan pré thérapeutique :	42
IV.1.10 Prise en charge thérapeutique :	43
IV. 2 Cas clinique N°02 :	47
IV.2.1 Antécédant :	47
IV.2.2 L'histoire de la maladie :	48
IV.2.3 Examen clinique à l'admission : 28/01/2018	48
IV.2.4 Le bilan biologique:	48
IV.2.5 Radiologie :	49
IV.2.6 Diagnostique de certitude :	49
IV.2.7 Bilan d'extension :	49
IV.2.8 Bilan pré-thérapeutique :	50
IV.2.9 Prise en charge thérapeutique:	50
V. Discussion:	53
VI. Conclusion :	56
Annexes :	57
Bibliographie :	58

Liste des Abréviations :

- **ADC** : Apparent diffusion coefficient.
- **ALK** : lymphome kinase anaplasique.
- **AMM** : autorisation de mise sur le marché.
- **AraC** : Aracytine.
- **ARIDA1A** : AT-Rich Interaction Domain 1A.
- **ASCT** : Autologous stem cell transplantation.
- **Bcl-6** : B-cell lymphoma 6.
- **BCR** : B-cell receptor.
- **BEAM** : BCNU, Etoposide, Aracytine, Melphalan.
- **BTG-2** : B-cell translocation gene.
- **CARD-11** : Caspase Recruitment Domain Family Member 11.
- **CCND3** : Cyclin D3.
- **C-MYC** : c-myelocytomatosis oncogene.
- **CYVE** : Aracytine, Etoposide.
- **DP1** : death protein 1.
- **DWI** : Diffusion-weighted imaging.
- **EBER ISH** : Epstein-Barr encoding region in-situ hybridization.
- **EBV** : Virus d'Epstein-Barr.
- **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group.
- **G-PCNSL-SG1** : German Primary CNS Lymphoma Study Group 1.
- **GRB2** : Growth factor receptor-bound protein 2.
- **HAART** : Highly active antiretroviral therapy.
- **HD AraC** : fortes doses de Cytarabine.
- **HDT** : High-dose therapy.
- **HHV-6** : Herpèsvirus humain-6.
- **HHV-8** : Herpèsvirus humain-8.
- **ICOS** : Inducible T-cell costimulator.
- **ID3** : **inhibitor** of DNA binding 3.
- **IELSG** : The International Extranodal Lymphoma Study Group.
- **IGH** : immunoglobulin heavy chain gene.
- **IGK** : Immunoglobulin kappa locus chain gene.
- **IGL** : immunoglobulin light chain gene.
- **IL** : Interleukine.
- **INCa** : Institut national du cancer.
- **IPI** : index pronostique international.
- **IRAK** : Interleukin-1 receptor-associated kinase.
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique.
- **ISH** : Hybridation in situ.
- **IT** : intra-thécal.
- **IV** : intra-veineux.

- **JAK** : Janus kinase.
- **LAGC** : lymphome anaplasique à grandes cellules.
- **LBP** : Lymphome de burkitt.
- **LCP** : lymphome cérébral primitif.
- **LCR** : Liquide céphalo-rachidien.
- **LDGCB** : Lymphome diffus à grandes cellules B.
- **LDH** : lactate déshydrogénase.
- **LMP-1** : Latent membrane protein 1.
- **LNH** : lymphome non hodgkinien.
- **LPL** : lymphome lymphoplasmocytaire.
- **LTP** : Lymphome T primitif.
- **LZM** : lymphome de la zone marginale.
- **MAPK** : Mitogen-activated protein kinases.
- **MIP-1** : Macrophage Inflammatory Proteins 1.
- **MMS** : Mini mental state.
- **MPV** : la Vincristine.
- **MSKCC** : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
- **MTXHD** : Le méthotrexate à haute dose.
- **MUM1** : myélome multiple oncogene-1.
- **MYD-88** : Myeloid differentiation primary response 88.
- **NF** : Nuclear Factor.
- **NFKB1E** : Nuclear Factor Kappa B Subunit 1.
- **PAX5** : Paired Box 5.
- **PIM-1** : Pim-1 Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase.
- **PL** : ponction lombaire.
- **PS** : Performance statut.
- **RC** : Rémission complète.
- **R-MPV** : Rituximab, Méthotrexate, Procarbazine, Vincristine.
- **RP** : Rémission partielle.
- **RTCE** : la radiothérapie du cerveau entier.
- **RTOG** : Radiation Therapy Oncology Group.
- **RT-PCR** : Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain.
- **SEER** : The surveillance, epidemiology and End Result.
- **SEP** : Sclérose en plaque.
- **SFGM-TC** : la société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire.
- **SG** : Survie globale.
- **SH2** : Src Homology 2.
- **SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise.
- **SMARCA4** : (SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily A, Member 4).
- **SNC** : Système nerveux central.
- **SUVmax** : Maximum standartized Uptake Value.

- **SOX11** : SRY-related HMG-box.
- **SSP** : survie sans progression.
- **STAT-** : transducteur de signal et l'activateur de transcription.
- **TBC** : Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide.
- **TCF3** : TRANSCRIPTION FACTOR 3.
- **TDM** : Tomodensitométrie.
- **Tdt** : Terminal deoxynucleotidyl transferase.
- **TEP** : Tomographie à Emission de Positons.
- **TIA-1** : T-cell-restricted intracellular antigen-1.
- **TLR** : toll-like receptor.
- **TNF** : tumor necrosis factors.
- **TP53** : tumor protein 53.
- **TP53** : Tumor protein P53.
- **TRAF** : TNF Receptor Associated Factor 6.
- **VIH** : Virus d'immunodéficience humaine.
- **XBP-1** : X box binding protein 1.

Liste des figures :

<i>Figure 1 : TDM sans injection de la tête, coupe axiale au niveau de la convexité, montrant une seule masse frontopariétale sous-corticale droite.</i>	<i>9</i>
<i>Figure 2 à 6 : IRM du cerveau, présentation initiale. Axial T2, DWI/ADC, T1, T1 postcontrast, coronal T1 postcontrast.</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3.</i>	<i>10</i>
<i>Figure 4</i>	<i>11</i>
<i>Figure 5.</i>	<i>11</i>
<i>Figure 6.</i>	<i>12</i>
<i>Figure 7 : IRM de suivi du cerveau à 3 mois (traitement post-HDMTX et rituximab). Axial T2, T1 postcontraste.</i>	<i>12</i>
<i>Figure 8 à 10 : IRM cérébrale axiale T2, T1 avec contraste. Récidive à 18 mois, post-HDMTX/rituximab/témozolomide et la radiothérapie du cerveau entier.</i>	<i>13</i>
<i>Figure 9.</i>	<i>14</i>
<i>Figure 10.</i>	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
<i>Figure 11 : LDGCB primaire du SNC(au microscope optique).</i>	<i>18</i>
Figure 12 : Voie de signalisation NF-kB. Dans le PCNSL.	20



Partie théorique

I. Introduction :

I.1 Généralités sur les lymphomes :

Les lymphomes sont des tumeurs malignes du système lymphatique. Ils regroupent un ensemble de prolifération tumorales provenant de lymphocytes B ou T à différents stades.

Ils sont responsables du développement de tumeurs au niveau des organes lymphatiques (ganglions, rate, thymus, amygdales...) ainsi qu'au niveau de territoires non lymphoïdes (tube digestif, os, testicule, sein, œil, thyroïde...).

Au sein des proliférations de lymphocytes B ou T, il faut distinguer :

- Les proliférations développées à partir de cellules immatures donnant des leucémies aiguës ou des lymphomes lymphoblastiques
- Les proliférations développées à partir des cellules matures qui sont les plus nombreuses et les plus variées (voir la partie annexes pour plus de détails sur la classification des lymphomes)

Les lymphomes sont des tumeurs de plus en plus fréquentes, se situant au 8ème rang des cancers dans l'Union Européenne. Entre 1978 et 2000, une augmentation de l'incidence a été observée en France pour les deux sexes avec une augmentation du taux annuel moyen de 3,8 % chez l'homme et de 3,5 % chez la femme. Depuis 2005, cette incidence est stable.

❖ Les lymphomes non hodgkiniens :

Les lymphomes non hodgkinien (LNH) représentent un groupe de maladies hétérogènes dont l'incidence et l'étiologie varient en fonction du sous-type. On en recense plus de 27 types.

- Cette maladie atteint aussi bien le sujet âgé que l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte ; elle représente 10 % des cancers de l'enfant.

- Ils représentent 3,2% de l'ensemble des cancers incidents, et se situent par leur fréquence, au 7ème rang des cancers (et au 9ème rang des décès par cancer) (*INCa, 2010*). Le pronostic de la maladie est variable en fonction du type de LNH considéré.
- Les sous types les plus fréquents de lymphomes non hodgkiniens correspondent aux lymphomes diffus à grandes cellules B et aux lymphomes folliculaires également B. Les lymphomes B correspondent à 85 % des LNH.
- Cette affection maligne du système lymphatique peut se développer dans pratiquement n'importe quelle partie du corps.
- Les atteintes anatomiques rares ciblent des sites extra ganglionnaires comme le sein, l'œil, la thyroïde, le tractus génito-urinaire, tube digestif, le cerveau...
- Comme tous les cancers, les lymphomes sont des maladies multifactorielles. Il n'est pas possible d'en déterminer la cause exacte. Plusieurs facteurs de risques sont suspectés.

I.2 Définition des lymphomes cérébraux primitifs :

Le lymphome cérébral primitif (LCP) est une variante du lymphome non hodgkinien qui se limite au cerveau, aux yeux, à la moelle épinière et/ou aux méninges constituant 3 % de toutes les tumeurs cérébrales et 1 % de tous les lymphomes [1].

Le LCP affecte généralement les individus dans leur sixième décennie de vie avec une prépondérance masculine [2]. Les états d'immunodéficience comme le SIDA, l'immunosuppression iatrogène pour la transplantation d'organes, l'immunodéficience congénitale et les maladies auto-immunes sont des facteurs de risque prédisposant.

L'âge médian de présentation chez les patients atteints du SIDA est de 35 ans et les hommes sont dix fois plus souvent touchés que les femmes. La plupart des patients sont touchés s'ils sont profondément immunodéprimés avec des CD4 <100 cellules/ μ l [3]. Le LCP survient chez moins de 5 % des receveurs d'une greffe d'organe, le risque variant d'environ 1 à 2 % chez les greffés rénaux à environ 2 à 7 % chez les greffés cardiaques, pulmonaires et hépatiques [4].

L'incidence du LCP peut augmenter aux États-Unis, principalement chez les personnes de plus de 60 ans [1]. Malgré les progrès qui ont eu lieu au cours des 20 dernières années dans

la compréhension de la biologie tumorale et des options de prise en thérapeutique [5], il existe encore des lacunes dans nos connaissances sur son comportement, son diagnostic et son traitement.

La cause de l'augmentation d'incidence chez les patients âgés est largement inconnue, mais pourrait être liée à l'augmentation de la proportion de sujets de cette tranche d'âge dans la population générale. Avec le développement de techniques peu invasives de diagnostic en neurochirurgie (biopsie stéréotaxique), les patients âgés bénéficient plus fréquemment que par le passé d'un geste à visée diagnostique devant une tumeur cérébrale.

Le traitement optimal est limité, étant issues d'analyses rétrospectives, de petites études de phase II et d'un seul essai randomisé de phase III. [6] Le méthotrexate à haute dose (MTXHD) est l'agent le plus actif contre cette maladie et doit être considéré comme le pilier du traitement, mais la prise en charge optimale du LCP n'a pas été entièrement établie. Pour les survivants à long terme, la neurotoxicité tardive est un problème important, en particulier lorsque la radiothérapie du cerveau entier a été utilisée.

II. Intérêt de la question :

II.1 Épidémiologique :

En Algérie, le taux d'incidence des LNH est passé de 0.81/100000 habitants en 2003 [47] à 2.24/100000 habitants en 2012 d'après l'étude descriptive de 2915 cas de LNH ganglionnaire de l'adulte [51].

Parmi les LNH, la fréquence des extraganglionnaire est estimée à 24-48%, ce qui est considéré comme l'entité la plus fréquente en Algérie avec une prédominance des atteintes digestives (44%) [52].

Le LCP comprend 4 à 7 % de toutes les tumeurs cérébrales [7], 5 % de tous les lymphomes extra nodaux [8], et moins de 1 % de tous les lymphomes non hodgkiniens.

C'est la troisième tumeur maligne la plus fréquente qui survient principalement dans le système nerveux central après le glioblastome et l'astrocytome diffus. Dans la population générale, Le LCP a eu une incidence annuelle de 0,43 pour 100 000 au cours de la période 2009-2013 [8].

Il existe une légère prédominance masculine (ratio de 1,25) et une incidence plus élevée dans la population caucasienne par rapport à la population afro-américaine (ratio de 1,33) [8,9].

Deux facteurs de risque importants de LCP sont l'âge et le virus de l'immunodéficience humaine/syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA), avec une incidence 3600 fois plus élevée de LCP jamais signalée chez les patients atteints du SIDA [9]. Actuellement, environ 19 % de tous les patients atteints de LCP aux États-Unis ont le VIH [10].

Cette estimation est en baisse depuis l'introduction et l'utilisation généralisée de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) [11]. Alors que l'âge médian du LCP au moment du diagnostic est de 66 ans [8], le diagnostic est généralement posé à un âge plus jeune chez les patients atteints du VIH/SIDA (médiane de 40,7 ans) [12].

Comparativement aux autres lymphomes non hodgkiniens, les patients atteints du VIH/SIDA atteints de LCP ont le plus faible nombre de CD4(médiane de 14 cellules/ μ L) au moment du diagnostic [12], réitérant que l'immunodéficience est un facteur de risque important pour le développement du LCP.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe et recevant une immunosuppression, on observe également une augmentation progressive de l'incidence des LCP qui ne semble pas seulement expliquée par l'augmentation du nombre de greffes [14-15].

Selon l'étude épidémiologique de l'Université du Minnesota, appuyée sur les données du programme SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de 1973 à 1998, l'incidence des LCP a diminué surtout chez les hommes de moins de 60 ans, mais non chez les sujets immunocompétents plus âgés [13].

La cause de l'augmentation d'incidence chez les patients âgés est largement inconnue, mais pourrait être liée à l'augmentation de la proportion de sujets de cette tranche d'âge dans la population générale.

Avec le développement de techniques peu invasives de diagnostic en neurochirurgie (biopsie stéréotaxique), les patients âgés bénéficient plus fréquemment que par le passé d'un geste à visée diagnostique devant une tumeur cérébrale. Legler et al. font état d'une augmentation du taux de réalisation d'imageries par résonance magnétique (IRM) cérébrales et de biopsies stéréotaxiques chez les sujets âgés, surtout après 85 ans [16].

Toutefois, selon l'étude de Werner et al. en Floride, l'augmentation de l'incidence n'est pas liée à un biais de détection, car elle n'est pas uniforme pour tous les sous-types histologiques de tumeur cérébrale [14].

II.2 Diagnostique :

Le premier élément qui oriente vers le diagnostic de lymphome cérébral est l'aspect de la lésion à l'IRM cérébrale.

L'IRM cérébrale ne permet cependant en aucun cas d'affirmer le diagnostic car d'autres pathologies, tumorales ou non, peuvent parfois avoir le même aspect qu'un lymphome.

Le diagnostic doit être confirmé par une biopsie cérébrale ou par un prélèvement au niveau du corps vitré de l'œil (vitrectomie) s'il existe une atteinte oculaire associée.

La réalisation et l'interprétation de ces examens peuvent être complexes et nécessiter une expertise particulière.

II.3 Thérapeutique :

Le geste chirurgical permet d'obtenir le matériel nécessaire à établir un diagnostic précis. Par contre, l'exérèse chirurgicale d'un lymphome cérébral n'a aucun sens et doit être évitée à tout prix ! Il y a plusieurs raisons :

- En phase aiguë, les stéroïdes permettent une amélioration symptomatique très rapide (quelques heures).
- Le lymphome a des capacités d'invasion qui rendent tout geste chirurgical même agressif inutile à court terme.

➤ Le lymphome ne détruit pas le tissu cérébral, mais l'envahit. On note donc une récupération fonctionnelle remarquable sous stéroïdes et chimiothérapie, qui n'est bien sûr pas possible en cas d'exérèse tissulaire !

Le traitement repose principalement sur l'administration répétée de méthotrexate IV à haute dose. Si l'âge et l'état général du patient le permettent, une polychimiothérapie permet d'améliorer sensiblement le taux de réponses initiales, mais a un impact plus limité sur le pronostic à long terme.

Chez la personne très âgée, le choix est encore plus limité en raison de la toxicité du méthotrexate, et une attitude de soins de confort doit être discutée.

La radiothérapie constitue un traitement de consolidation ou de rattrapage utilisé dans certains centres, mais elle n'est pas dénuée d'effets secondaires surtout chez les personnes de plus de 65 ans qui peuvent développer assez rapidement des troubles cognitifs.

Il est donc de plus en plus recommandé de l'éviter, surtout chez les patients obtenant une rémission complète sous chimiothérapie et qui sont potentiellement guéris (50% environ des patients obtenant une rémission complète).

II.4 Pronostique :

Malgré les avancées des dernières années dans la compréhension de la physiopathologie des LCP et en dépit des efforts réalisés pour établir des scores pronostics utilisables en routine, il est encore impossible d'évaluer le pronostic des patients avant tout traitement.

Ainsi on ne peut actuellement pas proposer de prise en charge adaptée en fonction d'une stratification du risque.

L'expérience dans les LDGCB systémiques nous pousse aujourd'hui à proposer des protocoles de chimiothérapie plus lourds comme le schéma R-ACBVP dans les phénotypes ABC alors que les phénotypes GC bénéficieront du plus classique R-CHOP.

Dans le domaine des leucémies aiguës myéloïdes, l'analyse cytogénétique et la biologie moléculaire permettent de stratifier le niveau de risque et de proposer ou non une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première RC.

De manière similaire, certains LCP de pronostic favorable pourraient bénéficier d'une chimiothérapie intensive sans recourir nécessairement à la greffe en première ligne alors que certains pronostics défavorables qui vont s'avérer être particulièrement chimio-résistants pourraient bénéficier de façon plus précoce d'une intensification thérapeutique ou de thérapies ciblées s'ils étaient identifiés dès le diagnostic.

III.Présentation clinique (symptômes) :

Les patients atteints de LCP présentent des symptômes variables selon le compartiment du SNC impliqué. Contrairement aux LNH systémiques, peu de patients présentent des signes « B » (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes).

L'atteinte cérébrale peut entraîner des déficits neurologiques focaux, des symptômes neuropsychiatriques, des convulsions et une augmentation de la pression intracrânienne se manifestant par des maux de tête, des nausées et des vomissements [17,18].

Parmi les symptômes susmentionnés, les convulsions sont relativement moins fréquentes car le cortex est moins souvent impliqué par le LCP [18]. L'atteinte vertébrale par le LCP se manifeste généralement par des nodules intramédullaires discrets et la symptomatologie (modifications sensorielles asymétriques, faiblesse des extrémités et dysfonctionnement de l'intestin/de la vessie) est similaire à celle d'autres tumeurs intramédullaires [18].

L'atteinte du système nerveux périphérique qui comprend les nerfs périphériques, les racines nerveuses, le plexus et les nerfs crâniens est appelée neurolymphomatose [19]. Elle peut se manifester par une neuropathie périphérique douloureuse ou une radiculopathie, une neuropathie crânienne, une polyneuropathie indolore et une mononeuropathie périphérique ou une mononeuropathie multiple [19].

Atteinte oculaire par le LCP, qui se voit dans 20 à 25 % des cas [20], peut entraîner une diminution de l'acuité visuelle, une vision floue et/ou des corps flottants [18]. Des tumeurs controlatérales et une atteinte parenchymateuse du SNC sont observées chez la majorité des patients (80 à 90 %) atteints de tumeurs intraoculaires [21].

Au diagnostic, 30 % à 50 % des patients ont un état général altéré, avec un indice de performance (PS) supérieur à 2 [22, 23].

Lors de la prise en charge, les patients doivent bénéficier d'un examen clinique approfondi, y compris neurologique et ophtalmologique. L'état cognitif doit aussi être soigneusement évalué, afin de documenter les variations ultérieures et les éventuelles séquelles du traitement.

Le groupe international de LCP recommande au moins la mesure du MMS, en sachant qu'il ne permet qu'une évaluation très parcellaire des fonctions cognitives [24].

IV. Diagnostic :

IV.1 Examen physique :

Une évaluation de base optimale des patients atteints de LCP devrait inclure un examen neurologique complet, y compris une évaluation de la fonction cognitive, un examen de la vue et un examen physique avec une attention particulière à l'état des ganglions lymphatiques et à l'examen des testicules chez les hommes âgés [25].

Les examens des yeux et des testicules revêtent une importance particulière car les testicules et les yeux sont les deux sites où le LCP a la propension à rechuter, les rechutes systémiques sur d'autres sites étant beaucoup plus rares [27, 26].

L'état de performance de base doit être soigneusement documenté à l'aide de l'état de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et/ou de l'état de performance de Karnofsky, car ce sont des variables pronostiques largement acceptées en plus de l'âge [25].

IV.2 Examen complémentaire :

IV.2.1 Imagerie :

IV.2.1.1 TDM cérébral :

La tomodensitométrie (TDM) à contraste amélioré est une alternative appropriée chez les patients pour lesquels l'examen d'IRM est contre-indiqué ou lorsque l'IRM n'est pas disponible [25].

La TDM de la tête détecte jusqu'à 90 % de lésions cérébrales chez les patients atteints de LCP. Les lésions sont généralement isodenses à des lésions massives hyperdenses avec un rehaussement en anneau localisé dans les régions périventriculaires du cerveau.

L'œdème est moins important qu'avec d'autres tumeurs malignes du SNC, telles que le gliome ou les métastases. Une TDM du thorax, de l'abdomen et du bassin peut être indiquée pour évaluer les métastases chez les patients présentant des symptômes B [69].

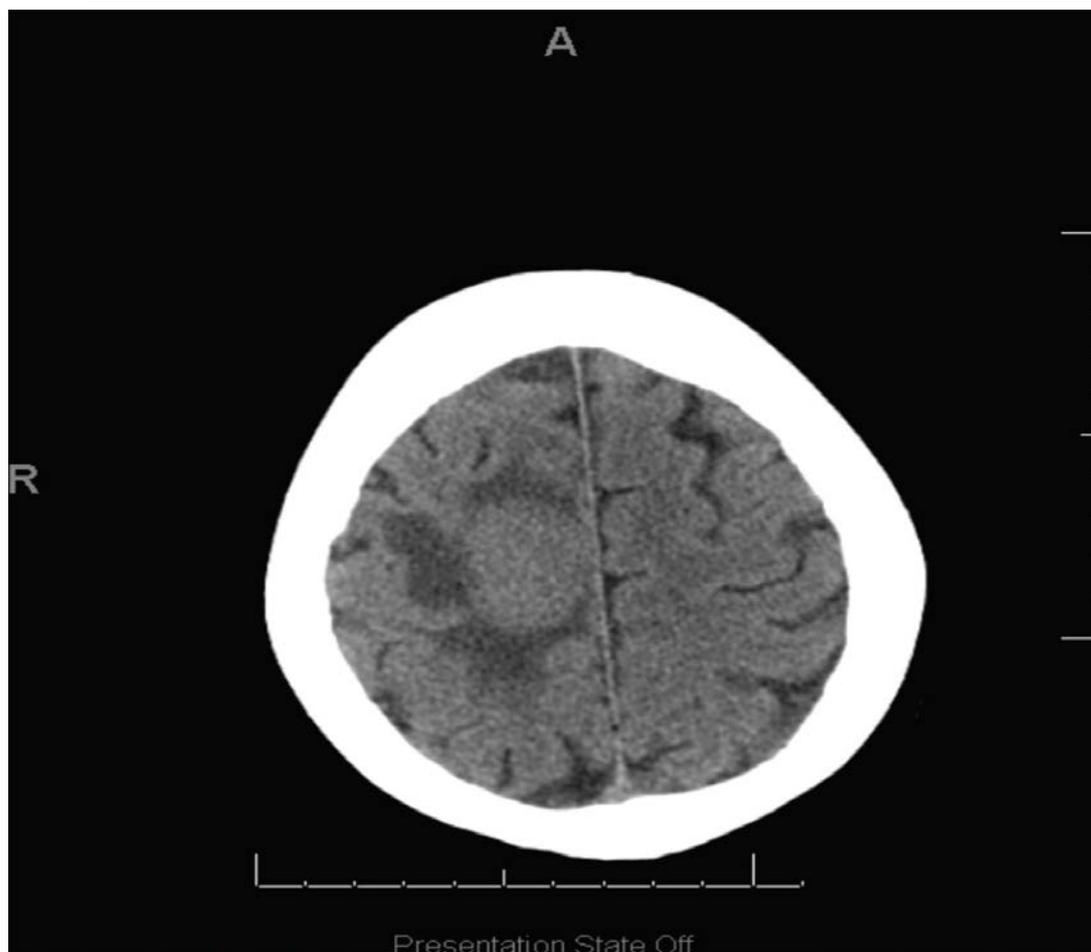


Figure 1 : TDM sans injection de la tête, coupe axiale au niveau de la convexité, montrant une seule masse frontopariétale sous-corticale droite. La lésion apparaît isodense à la substance grise (évoquant un lymphome du SNC) entourée d'un œdème vasogénique la matière grise est épargnée.

IV.2.1.2 IRM cérébral :

La modalité d'imagerie préférée et la plus sensible pour l'évaluation du parenchyme cérébral dans le contexte du LCP est l'IRM au gadolinium. Sur les images de résonance magnétique (IRM) pondérées en T1, les lésions du LCP sont hypointenses, alors qu'elles sont isointenses à hyperintenses sur les images IRM pondérées en T2 [18,21].

La quantité d'œdème péritumoral est généralement moins étendue que dans les gliomes malins et les métastases [21]. Dans une revue rétrospective de 248 cas de lymphome malin intracérébral primitif par Bataille et al., une majorité (66 %) des patients présentaient une seule lésion, et 90 % des lésions étaient supérieures à 1 cm [17].

Quatre-vingt-neuf pour cent (175/196) des lésions analysées présentaient une atteinte supratentorielle, et les localisations anatomiques comprenaient (par ordre décroissant de fréquence) le lobe frontal (20%), le lobe pariétal (18%), le lobe temporal (15%), ganglions de la base (13 %), corps calleux (11 %), tronc cérébral (7 %), cervelet (6 %), insula (4 %), lobe occipital (4 %) et fornix (3 %) [17]. Un motif en miroir bilatéral a été observé chez 5 % de la cohorte de Bataille [17].

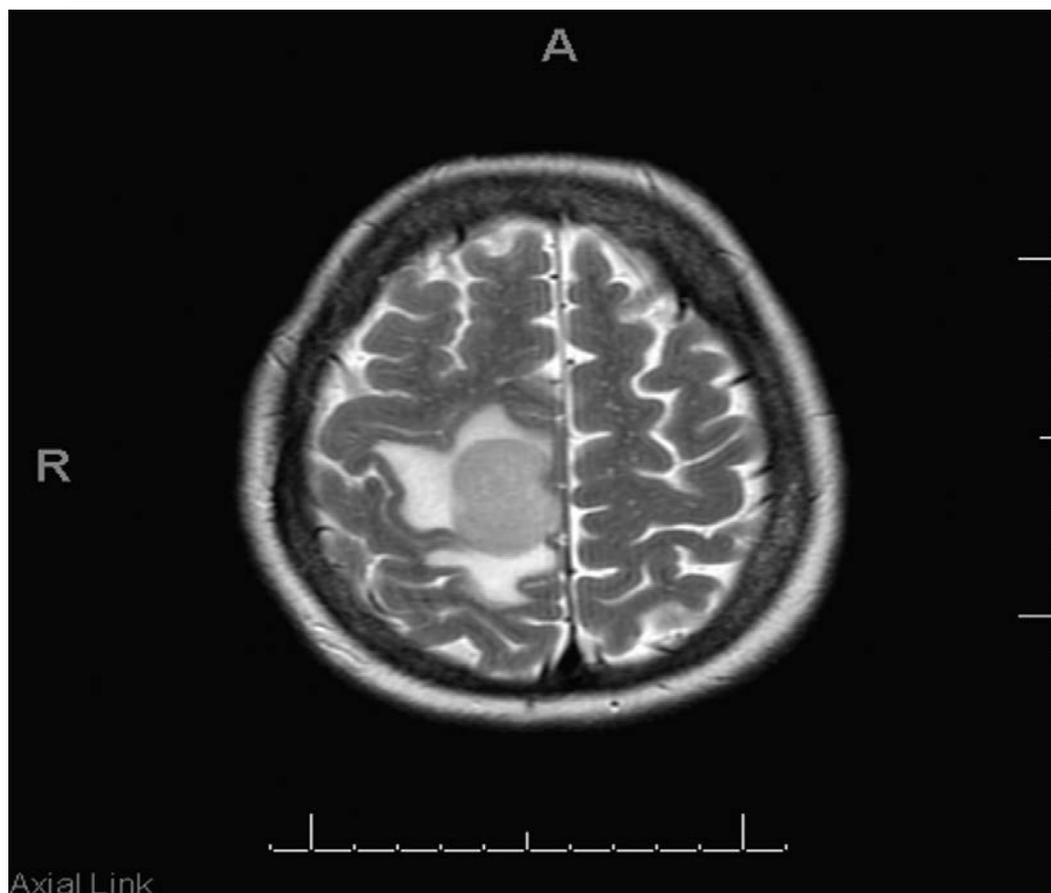


Figure 2 à 6 : IRM du cerveau, présentation initiale. Axial T2, DWI/ADC, T1, T1 postcontrast, coronal T1 postcontrast. La masse intra-axiale focale semi-axiale du centre droit est montrée. La lésion est hypointense dans T2, avec œdème vasogénique (Figure 2), diffusion restreinte (Figure 3) et hypo-T1 (Figure 4) avec amélioration homogène (Figures 5 et 6). L'apparition de l'IRM suggère une hypercellularité (faible T2, faible ADC) comme on le voit dans le lymphome du SNC

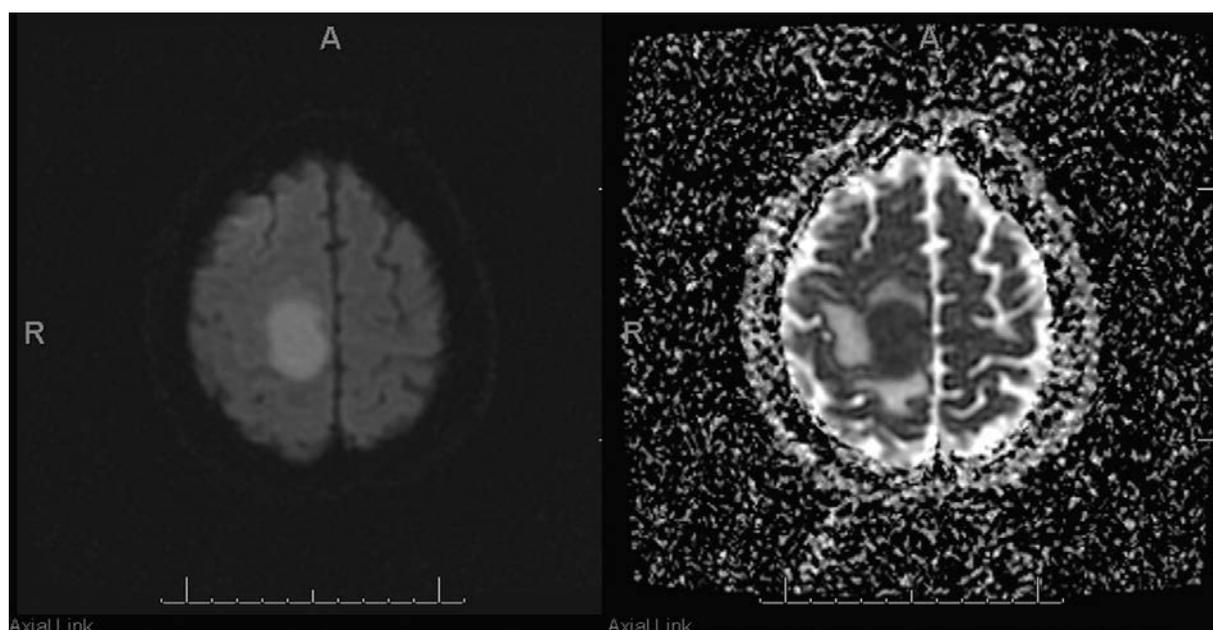


Figure 3.

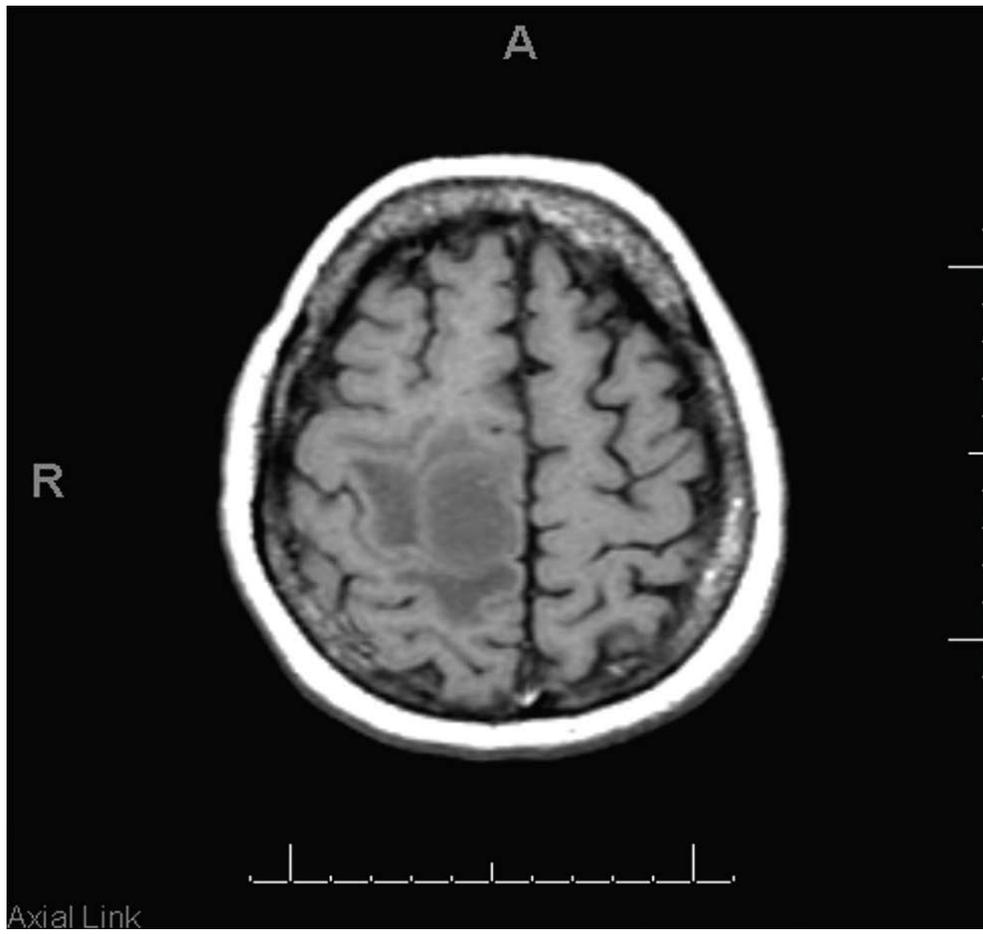


Figure 4.

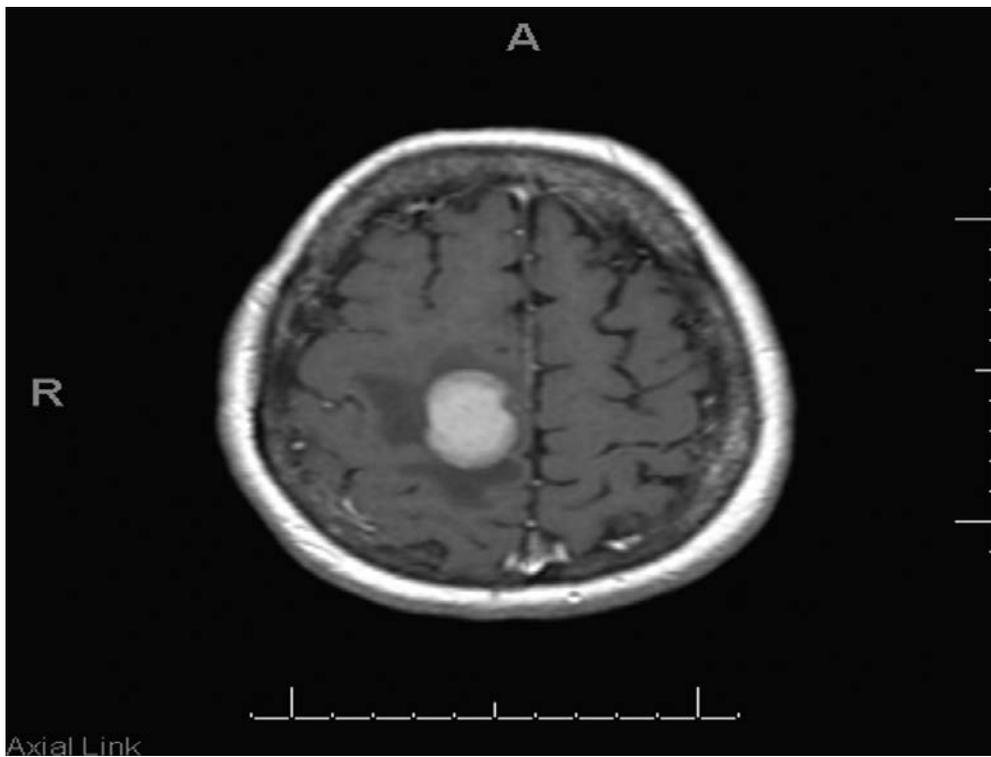


Figure 5.

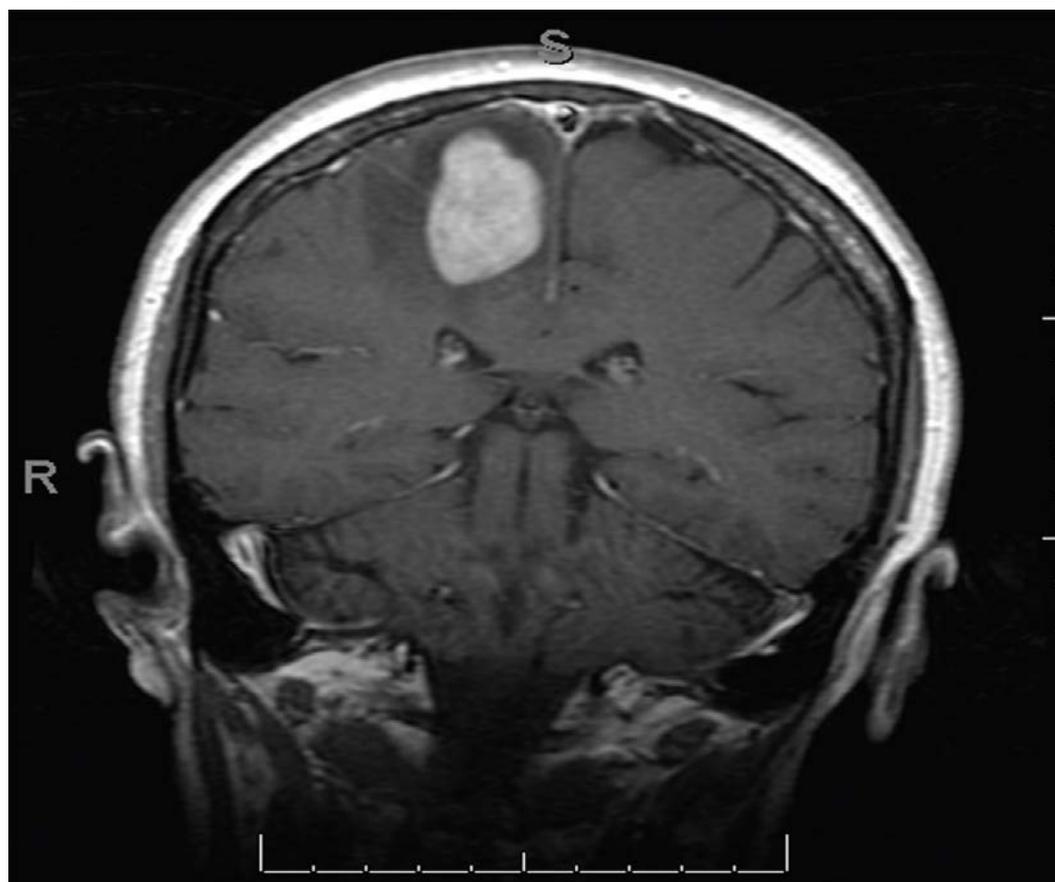


Figure 6.

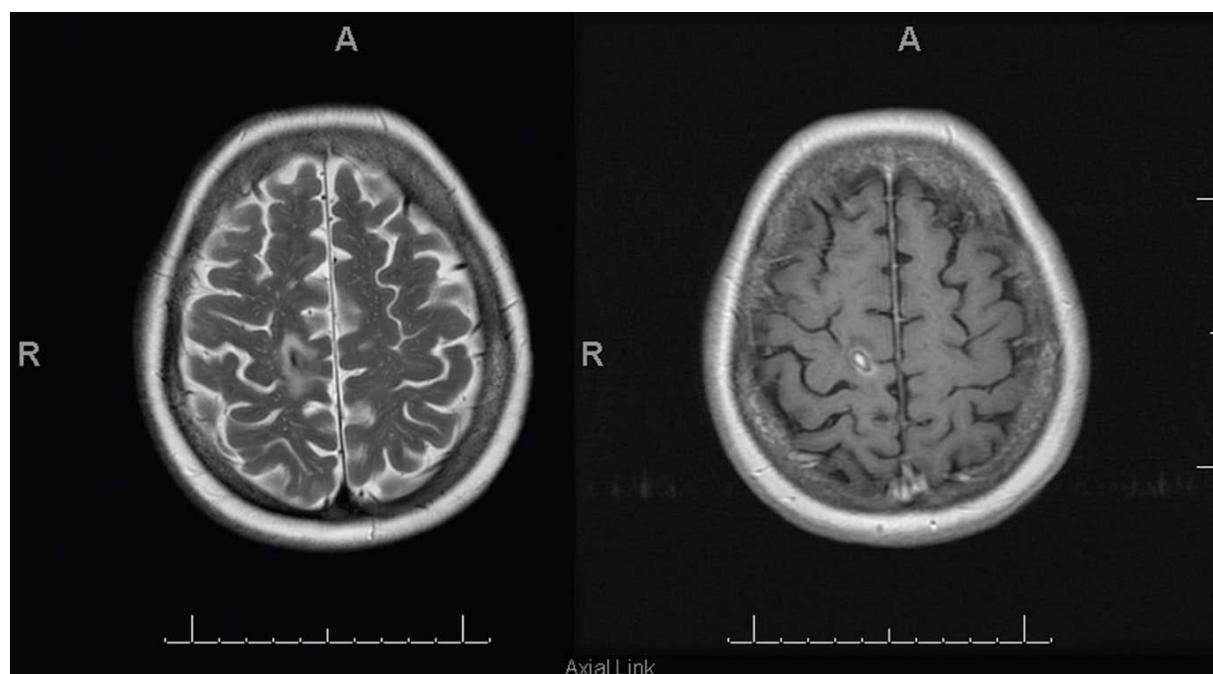


Figure 7 : IRM de suivi du cerveau à 3 mois (traitement post-HD-MTX et rituximab). Axial T2, T1 postcontraste. Excellente réponse au traitement avec résolution presque complète de la lésion initiale. Avec la présence de petites quantités de produits dans la lésion liée à la biopsie stéréotaxique initiale.

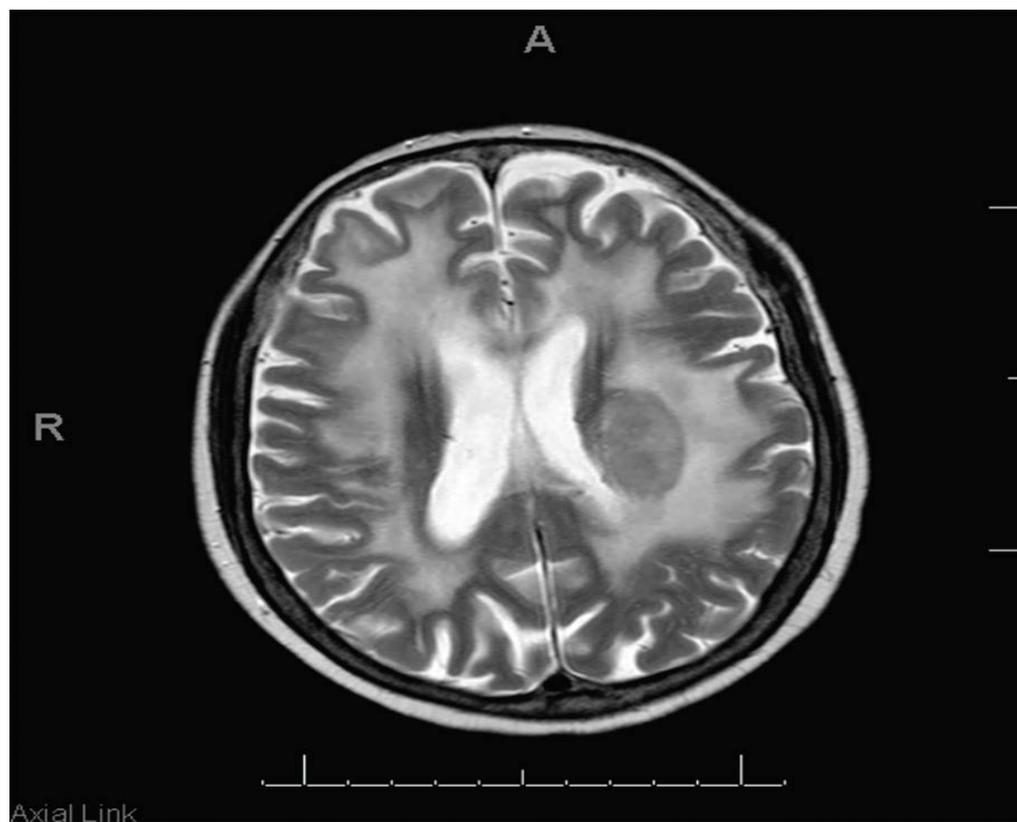


Figure 8 à 10 : IRM cérébrale axiale T2, T1 avec contraste. Récidive à 18 mois, post-HDMTX/rituximab/témozolomide et la radiothérapie du cerveau entier. Récidive tumorale bilatérale, avec de nouvelles lésions, similaires en apparence IRM à la lésion initiale. Veuillez noter la distribution typique dans la substance blanche hémisphérique profonde et près du corps calleux.

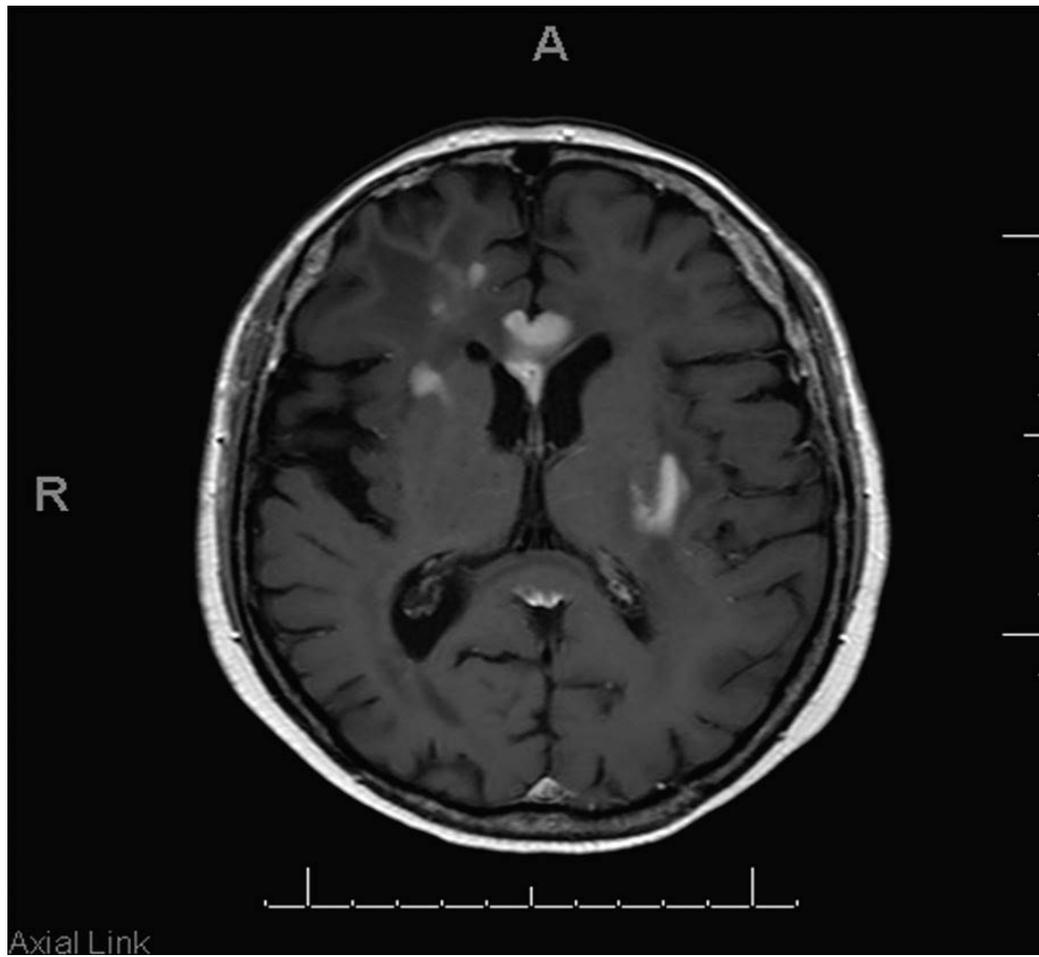


Figure 9.

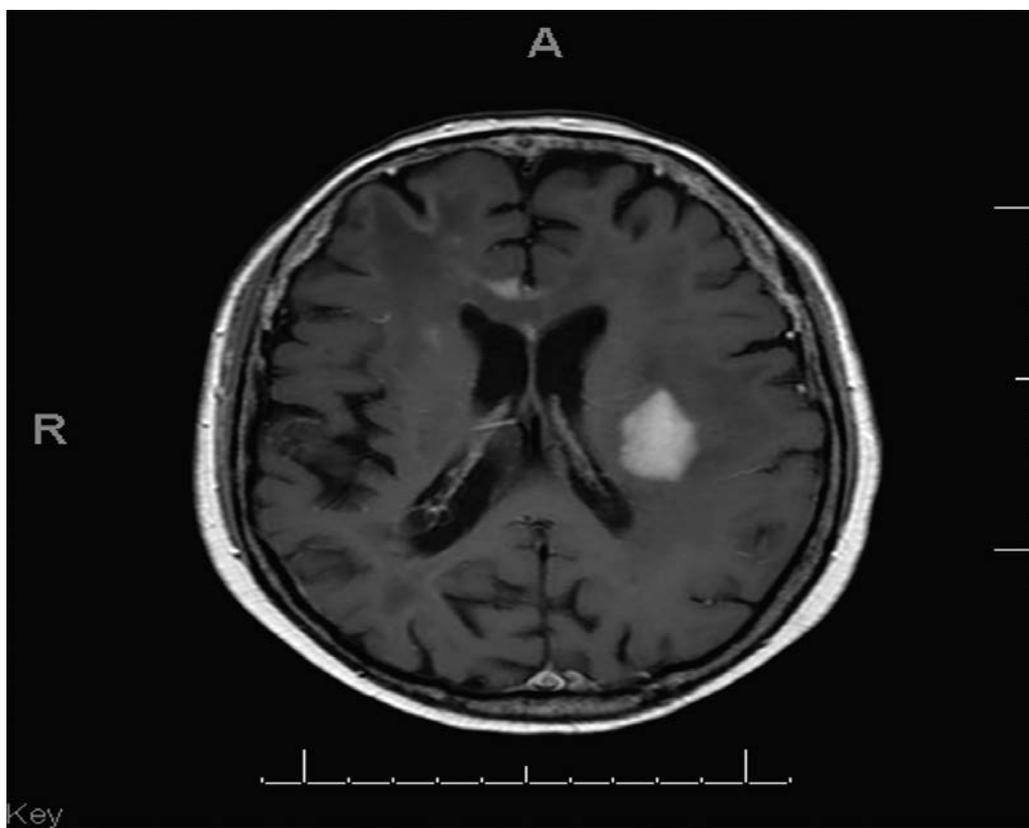


Figure 10.

IV.2.1.3 TEP scan :

Lors du diagnostic, le PET scan peut détecter une atteinte systémique avec une sensibilité supérieure à celle de la TDM thoracoabdomino-pelvienne et de la biopsie médullaire [33, 34]. Dans une série de 41 patients atteints d'un LCP, Mohile et al. ont mis en évidence dans 15 % des cas une localisation systémique (11 % un lymphome et 4 % un second cancer) [33].

Un bilan systémique initial est réalisé systématiquement afin de vérifier l'absence de localisation à distance qui remettrait en question le diagnostic de LCP. Depuis l'année 2021, une tomographie par émission de positons (TEP) corps entier au 18F-FDG est recommandée par l'International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group [125].

Cette recommandation récente s'appuie sur les résultats de la littérature rapportant une localisation systémique lymphomateuse occulte dans 4 à 8% des patients avec suspicion de LCP [125].

Dans l'étude menée de 2008 à 2018 par l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et le centre R. Huguenin, la TEP-FDG a permis la détection d'une atteinte systémique chez 8% des 130 patients adressés pour le bilan initial de LCP [126] quand le scanner TAP, lui, détectait seulement 1/3 des lésions, en accord avec les données de Suh et al [127]. Chez 5% des patients, la TEP a par ailleurs révélé un second néoplasie. Dans le méta analyse de Park et al publiée en 2021 sur les données de 1040 patients, une atteinte systémique est révélée par le scanner dans 2,5% (95% CI, 1,5–3,9%) et 4,9% (95% CI, 2,8–8,5%) des cas par le TEPscan [128].

Plusieurs études ont confirmé ses performances diagnostiques en raison de la forte avidité du tissu lymphoïde pour le 18F-FDG. Une méta-analyse récente sur 967 patients immunocompétents a montré que le SUVmax et que le rapport tumeur sur cortex sain (T/N) étaient plus élevés dans les LCP comparativement aux lésions d'autres histologies. Malgré les différentes générations de caméras TEP utilisées, la plupart des études retrouvait qu'un SUVmax > 15 était significativement associé au diagnostic de LCP [129].

IV.3 Diagnostic histologique :

La biopsie stéréotaxique est l'étalon-or diagnostique dans le LCP. Une technique utilisée en neurochirurgie pour atteindre des zones du cerveau de manière précise, elle permet de définir la position d'une structure grâce à un système de coordonnées 3D dans l'espace et de l'atteindre pour procéder à un traitement, une biopsie. La méthode assure une meilleure précision tout en étant moins invasive qu'une intervention classique.

Il est important que la biopsie soit obtenue avant toute administration de corticoïdes. Les corticostéroïdes sont connus pour induire l'apoptose, entraînant moins de cellules tumorales viables et une sensibilité plus faible de la biopsie[28,29]. Après corticothérapie, le tissu lésionnel peut ne présenter qu'un infiltrat mixte, constitué de macrophages, de lymphocytes, de plasmocytes et de nécrose. Les résultats histologiques du LCP après un traitement aux corticostéroïdes pourraient imiter ceux de la sclérose en plaques (SEP) [30]. En présence d'une inflammation étendue et d'une démyélinisation inégale et incomplète (plutôt que confluyente et complète), la possibilité d'un lymphome en plus de la démyélinisation inflammatoire auto-immune doit être envisagée[30]. Dans le cas d'un lymphome à cellules B qui a été biopsié après un traitement aux corticoïdes, les cellules du lymphome nécrotique peuvent encore montrer une positivité avec un anticorps anti-CD20, ce qui pourrait aider à suggérer un lymphome à cellules B traité [31,32]. Cependant, les cellules nécrotiques peuvent également adsorber d'autres marqueurs de lignée (y compris des marqueurs non hématolymphoïdes), empêchant ainsi un diagnostic et un traitement plus précis.

IV.4 Etiopathogénie:

IV.4.1 Lymphome diffus à grandes cellule B(LDGCB) :

Le LDGCB représente 90 à 95 % de tous les LCP [10]. Le LDGCB du LCP comprend le LDGCB survenant dans le cerveau, la moelle épinière, les leptoméninges et la vitréo-rétine [21]. Le LDGCB de la dure-mère et des annexes oculaires, les lymphomes intravasculaires à grandes cellules B, ceux de maladie systémique (lymphomes secondaires) et la plupart des lymphomes associés à l'immunodéficience (ex., dans le contexte post-transplantation ou iatrogène) sont exclus de cette catégorie [21].

L'étiologie de LDGCB du LCP dans la population immunocompétente est encore inconnue. Virus tels que le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'herpèsvirus humain-6 (HHV-6) [39], herpèsvirus humain-8 (HHV-8) [40], et les polyomavirus [41,42] se sont avérés ne jouer aucun rôle causal.

À l'examen macroscopique, le LDGCB du LCP montre une apparence de chair de poisson douce et pâle. Il se caractérise histomorphologiquement par une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes de taille moyenne à grande avec des noyaux pléomorphes, ronds à ovales, irréguliers et vésiculaires avec des nucléoles proéminents, morphologiquement compatibles avec des centroblastes ou des immunoblastes (Figure11-A).

Les cellules tumorales présentent généralement une disposition périvasculaire (angiocentricité) en formant des couches autour des vaisseaux sanguins (Figure11-B) semblables aux néoplasmes gliaux de haut grade, des zones de nécrose géographique sont généralement présentes au

centre de la tumeur. Cependant, la prolifération microvasculaire (fréquemment rencontrée dans les gliomes de haut grade) est rare dans le LDGCB primitif du SNC et est souvent inexistante [21].

Une biopsie obtenue à partir de la périphérie de la tumeur pourrait poser un défi diagnostique, car les cellules lymphomateuses peuvent infiltrer le parenchyme cérébral en tant que cellules individuelles et peuvent être facilement masquées par l'astroglie de fond et les cellules inflammatoires réactives constituées de lymphocytes T, de lymphocytes B, et histiocytes mousseux [21].

Des colorations immunohistochimiques des marqueurs lymphoïdes doivent être réalisées en cas de suspicion de lymphome. La présence d'un infiltrat de lymphocytes T périvasculaires réactifs, défini comme la présence d'au moins un vaisseau de taille petite à moyenne entouré d'un pourtour de lymphocytes T de taille petite à moyenne, peut être corrélé à des résultats favorables et doit être décrit dans le rapport lorsqu'il est observé [43].

Le LDGCB du LCP est un néoplasme à cellules B mature et les cellules tumorales expriment des marqueurs de cellules B, en particulier CD19, CD20 (Figure 11-C), CD22, CD79a et PAX5 [21]. Une majorité (67–96%) [44–45] des cas appartiennent à un sous-type de cellules B activées et cellules B à centre non germinal où les cellules tumorales sont soit (i) CD10-négatives, Bcl-6-négatives ou (ii) CD10-négatif, Bcl-6-positif et MUM1-positif par immunohistochimie en utilisant l'algorithme de Hans [46].

Le reste des cas sont d'un sous-type de cellules B du centre germinal, qui est défini par l'expression de CD10 dans au moins 30 % des cellules tumorales ou l'expression de Bcl-6 en l'absence d'expression de MUM1 [46]. Bcl-6 et MUM1 sont exprimés dans la majorité des LDGCB du LCP, mais l'expression de CD10 n'est observée que dans une petite partie des cas (<10 %) [21,27]. Par conséquent, l'expression de CD10 doit toujours inciter à rechercher un LDGCB systémique potentiel qui s'est disséminé dans le système nerveux central.

On a d'abord pensé que le pire pronostic du LDGCB du LCP par rapport au LDGCB systémique était dû à la proportion importante de cas avec un sous-type cellules B activés [49], qui est généralement associé à un pronostic plus sombre par rapport au sous-type cellules B à centre germinatif. Cependant, certaines études n'ont rapporté aucune différence significative dans la survie globale et la survie sans progression entre les sous-types cellules B activés et cellules B à centre germinatif du LDGCB [44,50].

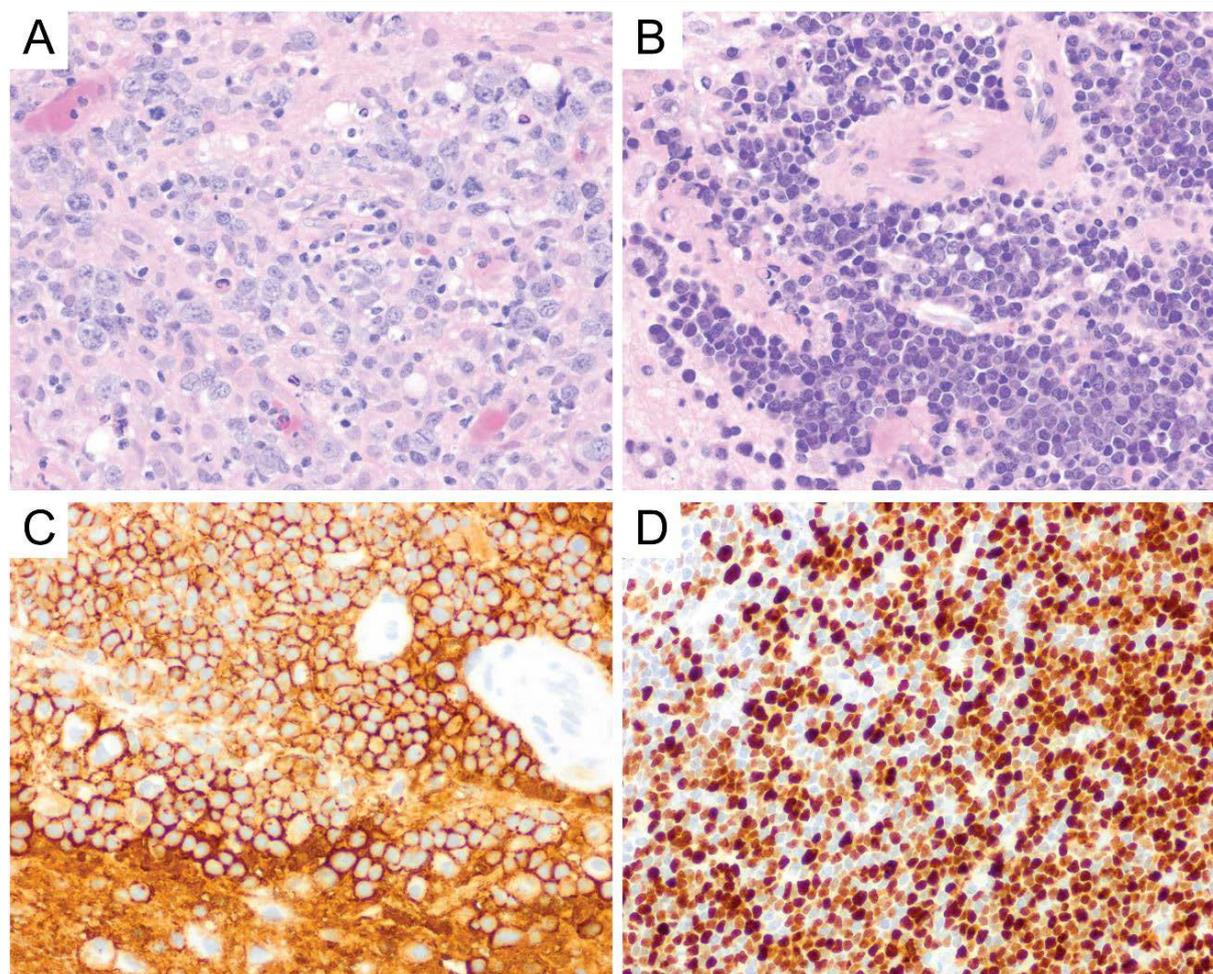


Figure 11 : LDGCB primaire du SNC. Les cellules de lymphome sont rondes à ovales et contiennent des noyaux vésiculaires irréguliers avec des nucléoles proéminents, morphologiquement compatibles avec les centroblastes ou les immunoblastes (A, grossissement d'origine×400). Le LDGCB primaire du SNC présente généralement une disposition périvasculaire (angiocentricité) avec des cellules tumorales formant des couches autour des vaisseaux sanguins (B, grossissement d'origine×400). Ils expriment le CD20 (C, grossissement d'origine×400) et présentent généralement un indice de prolifération Ki-67 élevé (D, grossissement d'origine×400).

Malgré leur ressemblance histomorphologique et immunophénotypique avec le LDGCB systémique, le LDGCB primitif du SNC pourrait représenter un sous-type distinct qui se caractérise par ses caractéristiques cliniques et moléculaires uniques liées au milieu du SNC.

Le microenvironnement immunologiquement privilégié du SNC a été l'un des sujets des études antérieures sur la pathogenèse du LCP, et il a été postulé qu'une interaction entre les chimiokines et les récepteurs de chimiokines ou les cytokines dans le microenvironnement du SNC pourrait jouer un rôle clé dans le développement du LCP [21,61]. L'interleukine (IL)-4, le facteur de croissance et de survie des lymphocytes B, s'est révélée être exprimée par les cellules tumorales et le système vasculaire tumoral dans les lymphomes du SNC [48].

Plusieurs produits géniques induits par l'IL-4, y compris la protéine de liaison X-box 1 (XBP-1), se sont avérés fortement exprimés dans le LCP [62]. XBP-1 régule la réponse protéique dépliée,

XBP-1 et la réponse protéique dépliée sont essentiels à la croissance tumorale sous stress hypoxique et privation de glucose [62]. De plus, la forme activée du transducteur de signal et de l'activateur de la transcription 6 (STAT6), un médiateur de la signalisation de l'IL-4, était exprimée par les cellules tumorales et les endothéliums tumoraux dans le LCP, et une expression élevée de STAT6 activé était associée à une survie plus courte dans patients atteints de LCP qui ont été traités par une thérapie intraveineuse à forte dose de méthotrexate [62].

L'activation aberrante et constitutive de la voie de signalisation du facteur nucléaire (NF)-kB est une caractéristique du LCP (Figure12), qui peut être médiée par le gain de 18q21.33-q23, activant la mutation de CARD11 (caspase recruitment domain family member 11) et stimulation de la voie du récepteur des cellules B (BCR), du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou du récepteur de type TLR (toll-like receptor) [63]. Le gain de 18q21.33q23 a été décrit dans 43 % des LCP et est l'une des anomalies chromosomiques les plus courantes observées dans LCP [64].

D'autres anomalies chromosomiques fréquemment observées incluent la perte de 6q21 (52 %) et 6p21.32 (37 %) et le gain de 19q13.43 (47 %), 1q, 7, et 12 [64]. Le CARD11 code pour la protéine CARD11, un médiateur de la voie BCR [63]. La dérégulation de la voie TLR dans le LCP est généralement secondaire à des mutations du gène de réponse primaire de différenciation myéloïde 88 (MYD88), qui est très récurrent dans LCP et a été décrit dans au moins 50 % des LCP [21,55,63]. Il s'agit d'un taux plus élevé que celui décrit pour le LDGCB systémique (10 à 20 %) [55]. MYD88 est une protéine adaptatrice qui médie la signalisation des récepteurs TLR et IL-1 [65]. Il s'associe à la kinase 1 associée au récepteur de l'interleukine 1 (IRAK1) et à l'IRAK4 pour favoriser la survie de la tumeur [65].

Dans 71 % des LCP avec mutations de MYD88, un échange leucine vers proline en position 265(L265P) a été trouvé [63]. MYD88 avec L265P est une mutation somatique activatrice qui favorise la survie en assemblant spontanément un complexe protéique contenant IRAK1 et IRAK4, conduisant finalement à l'activation de la voie de signalisation NF-kB, à l'activation de la Janus kinase (JAK) de STAT3 et à la sécrétion d'IL-6, IL-10, et l'interféron- β [63,65]. L'IL-10 peut jouer un rôle central dans la suppression des réactions immunitaires envers les cellules tumorales, favorisant ainsi leur survie. En utilisant le séquençage de l'exome entier de 41 cas de LDGCB, Fukumura et al. identifié d'autres gènes fréquemment mutés dans la voie de signalisation NF-kB, y compris MIP1, BTG2, CD44, XBP1, CD79B, et NFKB1E [55].

Leur étude a également montré que des mutations dans PIM1(100 %) et BTG2(92,7 %) ont été plus fréquemment observés dans le LDGCB primitif du SNC par rapport au LDGCB systémique [55]. En revanche, RHOH (Ras Homolog Family Member H) et BCL6, qui sont des cibles fréquentes d'hypermutation somatique aberrante dans le LDGCB systémique, n'ont pas été affectés dans le

LDGCB primitif du SNC [55]. Ces résultats appuient davantage l'idée que le LDGCB du LCP représente une entité distincte du LDGCB systémique. Dans la même étude, Fukumura et al. ont également examiné les valeurs pronostiques et les implications thérapeutiques potentielles de leurs résultats. Ils ont démontré que les modifications de HLA-C étaient associées à une survie sans progression plus courte et que l'activation des gènes au locus 7q35 pourrait contribuer à la rechute de LDGCB primitif du SNC [55]. De plus, les altérations du nombre de copies chromosomiques impliquant TP53 (tumor protein 53) n'étaient pas associées à une survie sans progression plus courte [55]. De plus, 6 des 41 cas de la série Fukumura portaient mutations de GRB2 (Growth factor receptor-bound protein 2), un gène qui code pour une protéine adaptatrice qui se lie à la tyrosine kinase et à d'autres protéines d'amarrage via son domaine SH2 (Src Homology 2) et transduit les signaux de croissance via la voie RAS-MAPK (RAS-Mitogen-activated protein kinases) [55]. Lorsque des cellules 3T3 exprimant GRB2(V140G) ont été traitées in vitro avec des inhibiteurs de MAP2K1/2 (trametinib et sélumétinib), leur transformation maligne a été atténuée [55], un résultat prometteur qui mérite d'être approfondi.

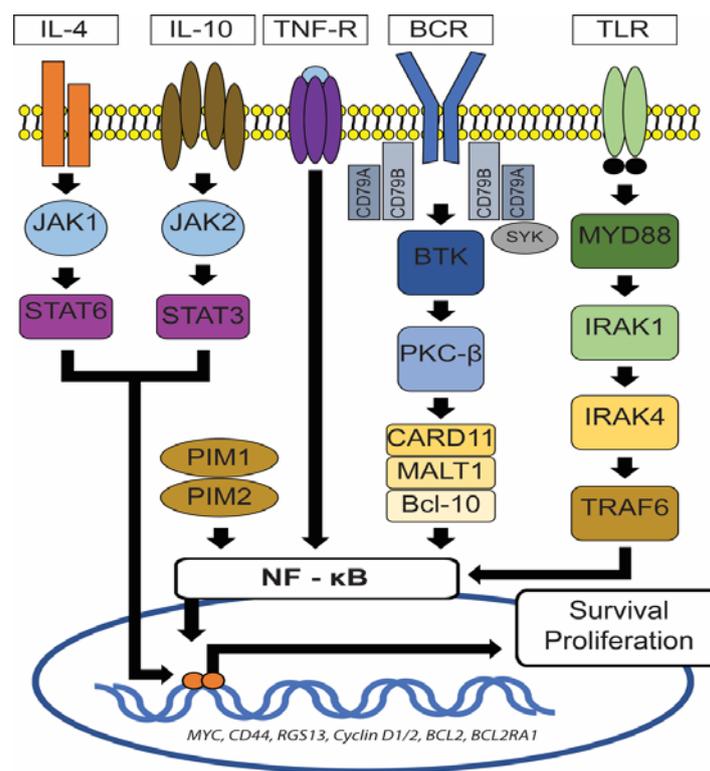


Figure 12 : Voie de signalisation NF-κB. Dans le PCNSL, l'activation de la voie de signalisation NF-κB peut être médiée par le gain de 18q21.33-q23, l'activation de la mutation de CARD11 et la stimulation du récepteur des cellules B (BCR), du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou du péage. Comme la voie des récepteurs (TLR). Les mutations MYD88, qui sont fréquemment observées dans le LCP, conduisent à l'assemblage spontané d'un complexe protéique contenant IRAK1 et IRAK4, entraînant finalement l'activation de la voie de signalisation NF-κB, l'activation de la Janus kinase (JAK) de la voie STAT3 et la sécrétion d'IL-6, IL-10 et interféron-β. TNF-R : récepteur du TNF, MYD88 : gène de réponse primaire de différenciation myéloïde 88, CARD11 : membre de la famille 11 du domaine de recrutement des caspases, IRAK1/4 : kinase associée au récepteur de

l'interleukine 1 1/4, TRAF6 : associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFR) facteur 6, BCR : récepteur des lymphocytes B, SyK .

IV.4.2 Lymphome de Burkitt :

Le lymphome de Burkitt primitif (LBP) de SNC est extrêmement rare et son incidence exacte est inconnue. 38 cas de LBP de SNC ont été rapportés dans la littérature à ce jour [105,106]. Le LBP de SNC a été décrit dans tous les groupes d'âge, allant de 6 mois à 75 ans, et a été décrit comme une masse intracrânienne et rachidienne [105]. Il y a une prédominance masculine (~2 :1) [105,106]. Grossièrement, la masse est ferme/élastique et gris-blanc [107].

Histologiquement, le LBP du SNC est composée d'une prolifération diffuse de lymphocytes monotonnes de taille moyenne avec des noyaux ronds, une chromatine finement agglutinée, de multiples nucléoles paracentraux et un cytoplasme basophile peu abondant [21]. Le cytoplasme contient généralement des vacuoles lipidiques qui sont plus facilement identifiées au toucher ou au frottis [21]. Le brassage périvasculaire par des cellules tumorales a également été décrit [107]. Les mitoses et les corps apoptotiques sont facilement identifiés avec des macrophages à corps teintés dispersés, ce qui lui donne un aspect de ciel étoilé.

Les cellules de lymphome présentent un profil immunohistochimique similaire à celui du lymphome de Burkitt en dehors du SNC. Ils expriment des antigènes de lymphocytes B qui incluent CD19, CD20, CD22, CD79a et PAX5, et présentent un phénotype de centre germinal (CD10 et Bcl-6) avec une IgM membranaire modérée à forte avec restriction de chaîne légère [21]. Semblable à leur homologue systémique, une forte expression de c-Myc est généralement observée dans les cellules tumorales et l'indice de prolifération Ki-67 approche généralement 100 % [21]. Les cellules tumorales sont généralement négatives pour CD5, CD23, CD138, Bcl-2 et TdT [12]. Au niveau cytogénétique, le lymphome de Burkitt se caractérise par la translocation entre MYC(8q24) et IGH (14q32) ou moins fréquemment IGK(2p12) ou IGL (22q11) [21].

Néanmoins, environ 10 % des lymphomes de Burkitt peuvent être dépourvus de MYC réarrangement, et en présence d'une forte expression de c-Myc par immunohistochimie, il suggère un mécanisme alternatif de MYC dérégulations génétiques [108]. Le séquençage de nouvelle génération a révélé des mutations récurrentes dans le facteur de transcription TCF3 ou E2A et son régulateur négatif ID3 dans environ 70 % des cas sporadiques de LBP [109–110].

Des mutations récurrentes ont également été rapportées dans CCND3, TP53, RHOA, SMARCA4, et ARID1A [109–111]. Le diagnostic différentiel comprend le lymphome à cellules B de haut grade, l'astrocytome anaplasique, le carcinome métastatique à petites cellules et le mélanome. Étude d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour MYC, BCL2, et BCL6 des réarrangements doivent être effectués sur chaque cas de lymphome de Burkitt, car la présence de MYC et BCL2 et/ou

BCL6 dans ce qui est autrement un lymphome de Burkitt en fait un lymphome à cellules B de haut grade selon l'édition actuelle de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes [21].

IV.4.3 Lymphomes à cellules B de bas grade et lymphomes à cellules T :

Contrairement au LDGCB, on sait peu de choses sur les lymphomes primaires à cellules B de bas grade et les lymphomes à cellules T dans le SNC. La rareté des données est principalement due à la rareté de ces entités. La plus grande série à ce jour a été rapportée par Jahnke et al., qui comprenait 40 patients atteints de LCP de bas grade diagnostiqué de 1979 à 2004 [112]. Dans leur série, 80 % des patients avaient des lymphomes à cellules B, le reste ayant des lymphomes à cellules T [112]. Les lymphomes à cellules B comprenaient 34 % (11/32) de lymphomes lymphoplasmocytaires (LPL), 3 % (1/32) de lymphomes folliculaires de grade 1 (FL) et 62,5 % (20/32) de petits lymphomes lymphocytaires qui n'étaient pas plus loin classé [112].

Il n'est pas clair si un sous-ensemble des cas de « lymphome lymphoplasmocytaire » de ces séries serait toujours qualifié de LPL ou de lymphome de la zone marginale maintenant que MYD88 les tests génétiques sont devenus disponibles. Dans la série de Jahnke, l'âge médian de présentation était de 60 ans [112]. La tumeur était majoritairement supratentorielle et l'atteinte d'un hémisphère cérébral ou de structures cérébrales plus profondes était présente chez 92,5 % des patients [112]. Des signes d'atteinte leptoméningée ont été observés chez 10 % des patients, et seulement 1 patient sur 40 avait une maladie isolée de la moelle épinière [112]. L'IRM montrait une seule lésion dans 65 % (11/17) des cas et 2 lésions dans 12 % (2/17) des cas, le reste montrant plus de 2 lésions [112]. Certaines caractéristiques de l'IRM qui ne sont généralement pas observées dans le LCP à LDGCB comprennent l'hyperintensité sur les images pondérées en T2, l'amélioration du contraste inhomogène, l'amélioration du contraste modérée ou absente et l'absence de localisation périventriculaire [112].

L'établissement d'un diagnostic précis dans les lymphomes de bas grade est relativement plus difficile que dans le LDGCB du LCP car il nécessite généralement un panel plus large de colorations immunohistochimiques. Cela pourrait poser un défi lorsque l'échantillon de biopsie est de nature limitée. Par conséquent, l'attribution appropriée d'échantillons de biopsie frais pour différentes études auxiliaires est de la plus haute importance.

Lorsque les résultats de la préparation du frottis et/ou de la coupe congelée font suspecter des lymphomes de bas grade, une partie de l'échantillon doit être envoyée pour cytométrie en flux. Les lymphomes primaires à cellules B de bas grade du SNC, comme le LDGCB du LCP, montreraient également des infiltrats lymphocytaires principalement périvasculaires et une différenciation lymphoplasmocytaire [113,114]. Un panel de base de colorations immunohistochimiques pour un

lymphome à petites cellules B suspecté comprendrait au moins CD20, PAX5, CD3, CD5, CD23, CD10, Bcl-6, Bcl-2, CD43, Bcl-1, SOX11, EBV hybridation in situ (ISH) et Ki-67, avec ajout d'immunocolorants kappa et lambda et/ou études d'hybridation in situ en présence de plasmocytes. Les colorations immunohistochimiques pour un lymphome à cellules T suspecté incluraient CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD56, CD30 et EBV ISH. La réalisation de colorations immunohistochimiques par étapes pourrait être envisagée dans le cas d'échantillons limités. Des marqueurs cytotoxiques (TIA-1, granzyme B, perforine) et des marqueurs auxiliaires folliculaires T (PD-1, CD10, Bcl-6, CXCL13, ICOS) pourraient être ajoutés pour une sous-classification plus poussée.

Bien que la fréquence exacte des sous-types de lymphomes à cellules B de bas grade dans le SNC ne soit pas connue, la majorité semble être composée de lymphomes à petites cellules B avec différenciation plasmocytaire avec diagnostic différentiel, y compris le lymphome de la zone marginale (LZM) et le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) [112–114]. MZL et LPL partagent des résultats histomorphologiques similaires, avec un infiltrat lymphoplasmocytaire composé de lymphocytes de taille petite à moyenne avec des noyaux légèrement irréguliers, une chromatine mature, des nucléoles discrets et un cytoplasme pâle relativement abondant [21].

Les lymphocytes peuvent avoir une morphologie monocytoïde en raison de l'abondant cytoplasme pâle et ils sont mélangés à un nombre variable de plasmocytes. Dans les cinq cas de LZM de la série de Nomani, l'infiltrat était périvasculaire, et dans un cas, des centres germinatifs réactifs ont été observés [114]. Le diagnostic de LZM et de LPL nécessite l'exclusion du lymphome folliculaire (par expression négative de CD10, Bcl-6 et FMC7), de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)/lymphome à petits lymphocytes (par expression négative de CD5, CD23, LEF1 et CD200) et le lymphome à cellules du manteau (par expression négative de CD5, Bcl-1/cycline D1 et SOX11). La nature clonale des lymphocytes B dans LZM et LPL peut être établie par des colorations immunohistochimiques et/ou des études d'hybridation in situ pour les chaînes légères kappa et lambda et est généralement détectée par cytométrie en flux.

La distinction entre LZM et LPL peut être difficile et nécessite une corrélation avec d'autres résultats cliniques et de laboratoire (c'est-à-dire présence/absence d'adénopathie, hépatosplénomégalie, atteinte de la moelle osseuse et protéine M). La présence de MYD88 La mutation L265P favorise LPL au-dessus de LZM car cette mutation est plus fréquente dans LPL que dans LZM (> 90 % dans LPL contre ~ 10 % dans LZM) [115,116]. Deux des quatre cas de LZM parenchymateux dans la série de Nomani, dans lesquels la réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour MYD88 L265P a été réalisée, étaient négatifs pour la mutation [114]. La preuve d'une atteinte systémique (c.-à-d. lymphadénopathie, hépatosplénomégalie et atteinte de la moelle osseuse) dans un cas qui serait qualifié de LPL devrait justifier un diagnostic d'atteinte du SNC par LPL (syndrome de

Bing-Neel) et non de LPL primaire du SNC. Il convient de noter que le LZM parenchymateux peut avoir un pronostic moins favorable par rapport au lymphome de la zone marginale durale, ce qui pourrait en partie être dû à la meilleure résecabilité de ce dernier [114].

V. Diagnostic différentiel :

Il existe de nombreux diagnostics différentiels :

- Lymphomes cérébraux secondaires : les localisations cérébrales compliquent moins de 10% des LNH systémiques et surviennent tardivement dans l'évolution de la maladie, environ 4 à 5 ans après le diagnostic initial. Les LNH systémiques révélés par des localisations cérébrales sont exceptionnelles.
- Autres types de tumeurs cérébrales (gliomes, métastases, méningiomes)
- Maladies inflammatoires (sclérose en plaque pseudo-tumorale, sarcoïdose, histiocytose, encéphalomyélite aigu disséminé) ou encore des abcès, notamment toxoplasmique, chez le sujet immunodéprimé.

VI. Bilan d'extension :

Il est recommandé de réaliser un bilan d'extension, à la recherche d'un lymphome systémique révélé par un envahissement du SNC. Une atteinte médullaire ou testiculaire n'est pas exceptionnelle.

VI.1 Tomographie par émission de positons (TEP) :

Sa place dans l'évaluation des LCP au diagnostic ou après la mise en œuvre du traitement n'est pas encore bien définie.

L'intérêt du TEP-scan est d'évaluer la réponse au traitement, dans une situation où l'interprétation de l'IRM peut être difficile. Palmedo et al. ont réalisé des TEP chez 15 patients atteints de LCP, avec IRM simultanée dans 13 cas : sept au diagnostic, cinq après le traitement et trois pour suspicion de rechute. Lors du diagnostic, la TEP était positive dans six cas sur sept. L'examen négatif correspondait à une lésion de 4 mm en IRM, située sur le trajet de biopsie. Parmi les cinq patients qui ont bénéficié d'une TEP après traitement, trois gardaient une prise de contraste en IRM mais non sur la TEP et l'évolution clinique s'est révélée favorable avec une disparition progressive des prises de contraste sur l'IRM [35]. L'avidité du traceur par le parenchyme cérébral étant importante, des analyses cinétiques sont nécessaires [36].

Le diagnostic différentiel entre les différents types histologiques de tumeurs cérébrales paraît difficile avec la TEP, contrairement à la spectroscopie IRM. L'intensité de fixation est par exemple assez proche entre un gliome anaplasique et un LCP [37]. L'utilisation de la TEP semble particulièrement séduisante dans les LCP dont l'évaluation de la réponse est difficile.

Une étude prospective est nécessaire pour mieux définir ses indications et sa place dans les décisions thérapeutiques.

VI.2 TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Dont l'intérêt est de chercher une autre localisation révélée par une atteinte cérébrale.

VI.3 Biopsie ostéo-médullaire :

Elle permet la recherche d'une infiltration médullaire.

VI.4 Echographie testiculaire :

Le groupe collaborateur international des LCP recommande la réalisation chez les hommes âgés d'une échographie testiculaire [3].

VI.5 Bilan hépatique :

Pour évaluer la fonction hépatique (PAL).

VI.6 Recherche d'atteinte méningée :

L'analyse cytologique du liquide céphalorachidien (LCR) et le dosage de la protéinorachie sont indispensables.

La cytologie et la biochimie du LCR sont généralement dans les limites normales. Notamment, une imagerie cérébrale doit être effectuée pour exclure des lésions de masse cérébelleuse avant la ponction lombaire (PL) car la PL est contre-indiquée chez ces patients en raison du risque de hernie cérébrale. Les marqueurs de diagnostic prometteurs dans le LCR qui sont encore au stade expérimental comprennent les microARN, l'antithrombine III, le CD 27 soluble et la cytopsine colorée de Pappenheim. Les microARN du LCR sont un biomarqueur non invasif potentiel pour le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 95,7 % et 96,7 % respectivement dans les études préliminaires. L'antithrombine III est un marqueur de substitution prometteur du LCP qui peut être particulièrement utile dans les lésions qui ne se prêtent pas à la biopsie. Le CD27 soluble a été décrit comme un marqueur de l'implication du LCR dans LCP. La détection de l'atteinte leptoméninges chez les patients atteints de lymphome est sous-optimale par la cytopathologie seule et donc par des tests d'immunocytochimie avec des marqueurs de lymphocytes B, par exemple CD20, CD10, BCL6.

VI.7 Examen ophtalmologique :

Une atteinte du vitré peut être découverte lors de la prise en charge d'un LCP ou entrer dans le cadre d'un lymphome oculaire primitif. L'examen ophtalmologique spécialisé doit être systématique lors du diagnostic d'un LCP. Les signes cliniques associent une diminution de l'acuité visuelle, un flou visuel et des myodésopsies. L'atteinte est généralement bilatérale. La fréquence de l'atteinte oculaire au moment du diagnostic d'un LCP est de 20 % à 25 %, en sachant que dans les grandes séries, un bon nombre de patients n'ont pas bénéficié d'un examen ophtalmologique.

VII. Facteurs pronostiques :

L'index pronostique international (IPI) permet de stratifier à l'aide de cinq variables (âge, stade, LDH, nombre de localisations extra-ganglionnaires, PS) les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B systémique en groupes pronostiques différents. L'IPI ajusté à l'âge ne comporte que trois variables (stade, LDH, PS). Il n'est pas pertinent pour les LCP, car sa valeur pronostique est faible. Des scores pronostiques spécifiques ont été développés, prenant en compte à la fois des éléments communs aux lymphomes systémiques (âge, LDH, PS, symptômes B) et des éléments spécifiques de la tumeur cérébrale (site de l'atteinte, protéinorachie, atteinte méningée, nombre de lésions) ou de ses conséquences (comitialité, durée des symptômes). Le sous-type histologique ne semble pas influencer la survie globale [66]. Deux études rétrospectives récentes ont

conduit leurs auteurs à proposer des scores pronostiques [22, 23]. Celui de l'IELSG (Groupe international d'étude sur le lymphome extraganglionnaire) s'appuie sur cinq variables (âge, PS, LDH, localisation profonde de la tumeur, protéinorachie) et celui du MSKCC (Centre de cancérologie Memorial Sloan-Kettering) sur deux (âge et indice de Karnofsky). Trois classes pronostiques sont ainsi définies. Selon le système de l'IELSG, la probabilité de survie globale à 2 ans est de 80 %, pour 0-1 facteur de mauvais pronostic, 48 % pour 2-3 facteurs, 15 % pour 4-5 facteurs. Toutefois, le score de l'IELSG se révèle invalide dans la série du MSKCC et vice-versa [67]. Leur application à la série du Centre Léon-Bérard montre que certains facteurs, comme l'âge et la localisation de la tumeur, sont reliés à la toxicité du traitement et au risque de décès d'origine toxique, alors que le taux de LDH et l'atteinte méningée sont spécifiques de la pathologie et influencent la survie globale [68]. Ces scores pronostiques peuvent faciliter la comparaison des séries cliniques, en revanche, contrairement aux lymphomes agressifs systémiques, ils sont de peu de secours pour guider la thérapeutique initiale. Des facteurs pronostiques anatomo-biologiques sont à l'étude.

VIII. Bilan pré-thérapeutique :

- ✓ Hémogramme
- ✓ Créatininémie, clairance de la créatinine
- ✓ Transaminases, γ GT, phosphatases alcalines, bilirubine, albuminémie
- ✓ Electrophorèse des protéines plasmatiques
- ✓ Radiographie du thorax
- ✓ Sérologies hépatites B et C, sérologie VIH.
- ✓ Echocardiographie.

IX. Traitement :

Leur prise en charge repose sur une chimiothérapie qui peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique avec de fortes doses de Méthotrexate et l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou la radiothérapie encéphalique.

IX.1 Chimiothérapie :

La chimiothérapie doit être considérée comme la première ligne de traitement pour tous les patients. Les drogues doivent passer la barrière hémato-encéphalique pour être efficaces, comme en témoigne l'échec de l'utilisation de protocoles de type CHOP comme dans les LNH systémiques. Les principales molécules utilisées sont le Méthotrexate et l'Aracytine ; d'autres molécules comme l'Ifosfamide, l'Etoposide, la Procarbazine, le Temozolomide, le Thiotepa et le Busulfan peuvent également être utilisées en association dans différents schémas thérapeutiques.

VIII.1.1 Méthotrexate à haute dose (MTXHD) :

L'efficacité du méthotrexate dans le traitement du lymphome primitif du SNC a été démontrée pour la première fois par Ervin & Canellos en 1980 [75]. Les cellules primaires du lymphome du SNC à l'intérieur du cerveau sont plus sensibles au MTX et, par conséquent, le MTXHD constitue l'épine dorsale de la thérapie du LCP. Le MTXHD est également montré comme un marqueur pronostique lié au traitement pour la survie de ces patients [76].

Il n'y a pas de définition ferme du MTXHD et des doses de 1 g/m² à 8 g/m² ont été rapportées dans des essais cliniques [77]. Il est important de noter que Lippens et ses collègues [78] ont démontré que l'administration intraveineuse de méthotrexate sur 3 heures (3g/m²) conduit à des concentrations supérieures dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) que la perfusion sur 24 heures. Malgré une maladie méningée détectable chez jusqu'à 15 % des patients au moment du diagnostic, la thérapie intrathécale n'a pas permis d'obtenir des résultats significativement meilleurs [79]. Glantz et al ont démontré des niveaux de LCR plus élevés après une injection intraveineuse de méthotrexate (8g/m²) qu'une injection intrathécale avec 12g/m² de méthotrexate [80].

De plus, les études rétrospectives n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire du traitement intrathécale par rapport au MTXHD (3g/m²) [81]. Récemment, deux études non randomisées ont suggéré des taux plus élevés de rechute précoce avec omission de thérapie

intrathécale par rapport à des régimes de chimiothérapie par ailleurs identiques [82,83]. Les directives actuelles déconseillent l'utilisation systématique de la thérapie intrathécale chez les patients candidats à la thérapie MTXHD (3g/m²) [100]. Cependant, les recommandations sont controversées en présence d'une maladie méningée établie et la discrétion clinique est requise.

Semblable à la posologie du MTX, le nombre de cycles de chimiothérapie requis pour une résolution complète n'a pas encore été établi. Abray et al. [101] ont décrit une résolution complète après 4 cycles à 15 jours d'intervalle tandis que Batchelor et al. [82] ont rapporté une résolution à long terme chez au moins 20 % des patients après huit cycles de chimiothérapie. Le consensus actuel soutient la neuroimagerie après 6 cycles de chimiothérapie. Si la maladie est complètement résolue, le traitement peut être arrêté après 8 cycles de chimiothérapie. D'autres cycles peuvent être envisagés en présence d'une maladie active [83].

IX.1.1.1 Contre-indication :

- ✓ Hypersensibilité au méthotrexate ou à l'un des excipients.
- ✓ Insuffisance hépatique (contre-indication si bilirubine > 5 mg/l).
- ✓ Alcoolisme.
- ✓ Insuffisance rénale (contre-indication si clairance < 20 ml/min).
- ✓ Anomalie hématologique sévère.
- ✓ Infections sévères, aiguës ou chroniques, telles que tuberculose, VIH.
- ✓ Ulcères de la cavité buccale et maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive avérée.
- ✓ Grossesse, allaitement.
- ✓ Vaccination concomitante avec vaccin vivant.
- ✓

IX.1.1.2 Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë du MTXHD comprend la néphrotoxicité observée chez jusqu'à 5 % des patients en raison de la précipitation du méthotrexate et de son métabolite 7-OH dans les tubules rénaux [84]. L'administration sûre de MTXHD nécessite une hydratation généreuse, une alcalinisation urinaire et l'évitement des médicaments néphrotoxiques concomitants, y compris les AINS et les agents de contraste. Au moins 48 heures doivent être épargnées entre l'injection de produit de contraste et l'administration de méthotrexate. La Carboxypeptidase - G2 (Glucapidase, approuvé par la FDA en 2012), une enzyme recombinante qui hydrolyse le MTX en réduisant sa toxicité et sa concentration dans les 15 minutes suivant l'injection, peuvent être utilisées [85].

Le sauvetage folinique est l'administration de lévofolinate de calcium afin de diminuer la toxicité du méthotrexate lorsque les doses administrées excèdent les 500mg/m² de surface corporelle et doit être envisagé avec des doses 100 à 500 mg/m² de surface corporelle.

IX.2 Polychimiothérapies :

Le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a été le premier à proposer au début des années 2000 l'association du HDMTX à la Procarbazine et à la Vincristine (MPV) suivie de HDARA C (fortes doses de Cytarabine) et de radiothérapie encéphalique permettant une nette amélioration des résultats avec une SSP médiane atteignant 24 mois [88]. Ce protocole a été largement adopté et une étude de phase II publiée en 2009 randomisant les patients sur l'administration ou non de HDARA C (2g/m²) après HDMTX a montré un taux de RC de 46% avec HDARA C contre 18% sans HDARA C, et une survie à 3 ans de 46% vs 32% respectivement. On note cependant que le bras HDMTX seul comportait des doses de 3,5g/m² toutes les 3 semaines, ce qui pourrait expliquer les mauvais résultats du bras contrôle, les patients ayant été probablement sous traités [40]. L'essai de phase III du G-PCNSL-SG-1 a également montré des résultats significativement meilleurs avec l'adjonction d'Ifosfamide 1,5g/m² sur 72h au HDMTX [119]. D'autres associations ont été proposées comme le protocole MATILDE avec HDMTX 3,5g/m² J1+ HDARA C 2g/m² x2 J2 + Idarubicine 15mg/m² J2 + Thiotepa 25mg/m² J3, 1 cycle/3 semaines mais au prix d'une morbi-mortalité importante jusqu'à 16% imposant une réduction des doses d'Aracytine, Idarubicine et Thiotepa à 1,7g/m² x2, 13 mg/m² et 20 mg/m² respectivement [89,90]. Plus récemment le CALGB a montré des résultats très prometteurs (taux de RC après induction 66%, SSP à 2 ans 57%, SSP médiane 4 ans) avec une chimiothérapie d'induction comprenant des HDMTX 8g/m²/4h à J1 + Rituximab 375mg/m² à J3 + Temozolomide 150 mg/m² per os (PO) J7-J11 pendant 4 cycles toutes les 2 semaines suivis d'une chimiothérapie intensive de consolidation par Etoposide 40mg/kg IV continue sur 96h + HDARA C 2g/m²/2h toutes les 12h x 8 doses [104]. Le rationnel pour l'utilisation de ces molécules étant une meilleure tolérance du Temozolomide comparé à la Procarbazine et une efficacité démontrée de l'Etoposide sur différents types de tumeurs cérébrales et atteintes du SNC au cours des leucémies lymphoïdes.

IX.3 Immunothérapie :

VIII.3.1 Rituximab intra-veineux (IV) :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui a largement fait ses preuves dans les LNH B systémiques. Le poids moléculaire de cette molécule ne permet pas son passage de la barrière hémato-encéphalique, et moins de 1% des concentrations systémiques sont retrouvées dans le compartiment méningé [86]. Néanmoins certains ont démontré une certaine efficacité en association à la chimiothérapie initiale, période à laquelle les lésions lymphomateuses peuvent être à l'origine d'une disjonction de la barrière [87].

VIII.3.2 Rituximab intra-thécal (IT) :

Le Rituximab a été testé en monothérapie et en association au MTX IT dans deux essais de phase I. Des doses de 10 et 25mg ont été testées et ont été bien tolérées avec une certaine efficacité sur les localisations méningées, intra-oculaires et les petites lésions parenchymateuses <2cm. On constate un effet additif ou synergique avec le MTX. Les injections IT/intraventriculaires peuvent être utiles en cas d'atteinte méningée importante.

Les études montrent une concentration méningée de Rituximab satisfaisante avec ce mode d'administration. Il a montré qu'il pouvait permettre d'obtenir une réponse chez des patients réfractaires au traitement par HDMTX et MTX IT et RTX IV. L'efficacité du RTX est encore soutenue par la démonstration de l'activation de la cascade du complément dans le LCR après administration et par la preuve de la pénétration dans le tissu cérébral [73, 92,95].

IX.4 Radiothérapie :

La radiothérapie encéphalique est hautement efficace mais limitée par certains aspects notamment le risque de dissémination de lésions radiologiquement occultes en dehors du champ d'irradiation et une détérioration secondaire significative des fonctions cognitives en particulier chez les patients de plus de 60 ans. Historiquement, la radiothérapie est le premier traitement ayant permis une amélioration de la survie des patients présentant un LCP.

Au début des années 1990, l'utilisation de la radiothérapie seule permettait d'obtenir des taux de réponse globale proches de 90%, malheureusement les rechutes étaient précoces avec une survie médiane de 12 à 16 mois selon les études et une survie à 2 ans de 28 à 40% [102,103]. Son utilisation consécutive à une chimiothérapie par HDMTX est par la suite devenue un standard de prise en charge, permettant d'obtenir un taux de réponse globale de 69-87%, une SSP supérieure à 20 mois et une médiane de survie à 2 ans de 62-85% dans les différentes

études publiées au début des années 2000. Compte tenu de la neurotoxicité de ce protocole, certains ont tenté de réduire la dose d'irradiation à 30 Gy ce qui permet de réduire la détérioration neuro-cognitive mais les résultats en termes de contrôle du LCP ont été décevants avec plus de rechutes et une survie globale plus courte [117].

Une étude plus récente de phase II a montré des résultats plus satisfaisants, 31 patients ont reçu une radiothérapie à dose atténuée de 23Gy après une induction par immunochimiothérapie de type R-MPV et avant une consolidation par HDARA, la SSP à 2 ans était de 77% et la SG à 5 ans de 80% avec une réduction significative de la neurotoxicité comparé à l'irradiation à 45Gy [118].

L'étude du G-PCNSL-SG-1 publiée en 2010 a quant à elle proposé de retarder l'administration de la radiothérapie à la rechute plutôt qu'en 1ère RC, les patients qui n'étaient pas en RC après une première ligne de chimiothérapie par HDMTX étaient randomisés pour recevoir soit la radiothérapie soit de HDARA. Malgré un bénéfice de la radiothérapie sur la SSP, celui-ci ne se traduit pas en SG [119]. Ces résultats ont par la suite été confirmés par d'autres études. Aujourd'hui les stratégies thérapeutiques impliquent des poly-chimiothérapies et immunothérapies plus ou moins autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en première ligne afin de se dispenser de la radiothérapie et de ses effets délétères. Reste à évaluer la place de la radiothérapie stéréotaxique qui pourrait permettre d'obtenir la même efficacité sur des lésions uniques ou peu nombreuses et bien délimitées sans avoir les effets péjoratifs sur le reste de l'encéphale.

IX.5 Corticothérapie :

Une corticothérapie est mise en place juste après la réalisation de la biopsie. Elle permet souvent une amélioration rapide et significative des symptômes. Les corticoïdes possèdent une activité cytolytique propre sur les cellules lymphomateuses et font partie intégrante de la Chimiothérapie des LCP [74]. Ils entraînent une réponse tumorale objective dans environ 40% des cas dont 10 % de réponse complète. Le délai de réponse peut être très court et varier de quelques heures à plusieurs jours. En cas de réponse, la symptomatologie clinique s'améliore souvent de manière spectaculaire. La réponse ne persiste pas habituellement au-delà de quelques semaines. Des rémissions prolongées parfois de Plusieurs années ont toutefois été décrites [38].

IX.6 Traitements de 2ème ligne :

Le choix de la stratégie de traitement des patients réfractaires (1/3 des patients) ou en rechute (50% des patients) dépend de l'âge, du PS, des traitements antérieurs et de la durée de la réponse à ces traitements. La radiothérapie est un traitement efficace mais expose à des risques de neurotoxicité, la chimiothérapie doit donc si possible lui être préférée surtout si l'état général du patient est bon et que la tumeur s'est antérieurement montrée chimio-sensible. Plusieurs régimes de chimiothérapies ont été évalués, des monothérapies à base de Topotecan, de Temozolomide, de Bendamustine ou des associations notamment basées sur l'Ifosfamide ou l'Etoposide. L'utilisation de HDMTX ne peut se justifier que chez des patients en rechute tardive après la première ligne, dans une étude sur 22 patients avec un délai médian de rechute de 24,4 mois, 91% des patients étaient répondeurs à une deuxième ligne par HDMTX avec une SG médiane de 61,9 mois [91]. Pour les patients jeunes n'ayant pas bénéficié d'autogreffe de CSH en première ligne, cette option est fortement recommandée. Le groupe allemand a publié en 2013 les résultats d'une chimiothérapie de rattrapage par HDMTX + Ifosfamide, Thiotépa, Aracytine et Dépocyté suivi d'autogreffe conditionnée par Carmustine, Thiotépa et Etoposide qui montre une SSP de 49% à 2 ans [102]. Actuellement plusieurs essais sont en cours portant sur l'intérêt du Pemetrexed, du Temozolomide, du Temozolomide dans le conditionnement pré-autogreffe en 2ème ligne. Les patients réfractaires ou en rechute précoce doivent si possible bénéficier des essais thérapeutiques avec des molécules innovantes.

IX.7 Lymphome récurrent/récidivant :

Il n'existe pas d'approche thérapeutique standard pour les patients atteints d'une maladie récidivante et réfractaire. Un retraitement par HDMTX peut être tenté si le patient a déjà répondu à ce traitement [96,97]. La thérapie combinée s'est également révélée bénéfique. Mappa et al. [98] ont rapporté une SG à deux ans de 25 % dans une étude rétrospective de la thérapie de rattrapage avec le rituximab, l'ifosfamide et l'étoposide pour le LCP réfractaire ou en rechute [98].

Dans les études où les patients éligibles ont procédé à l'HDT-ASCT, l'utilisation de l'HDT-ASCT à base de thiotépa dans le LCP en rechute a entraîné des taux de SG à 3 ans de 60 % [99]. La RTCE a également été étudiée pour le traitement de sauvetage et les résultats ont été encourageants par rapport à la chimiothérapie avec une SSP équivalente de 10 à 10,8 mois, mais sont rarement de longue durée. Le plus souvent, la RTCE est utilisée pour la consolidation

après une chimiothérapie de rattrapage ou comme traitement palliatif à modalité unique à des doses de 20 à 40 Gy [100].

IX.8 Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

L'autogreffe prend une place importante si on considère la nécessité absolue de réaliser une chimiothérapie de consolidation intensive pour obtenir un meilleur contrôle du LCP. Plusieurs études ont tenté d'évaluer son efficacité, certaines en première ligne et d'autres chez des patients réfractaires ou en rechute. Le conditionnement selon le protocole BEAM (Carmustine, Etoposide, Aracytine et Melphalan) utilisé dans les LNH systémiques n'a montré des résultats que très médiocres dans les LCP. En effet dans une étude portant sur 28 patients ayant bénéficié d'une induction par HDMTX et AraC, seuls 6 sur 14 considérés chimiosensibles et autogreffés étaient toujours en RC à 28 mois, avec une SSP médiane à 9,3 mois pour les 14 patients greffés contre 5,6 pour les 28 patients.

On note cependant que le taux de réponse globale à l'induction n'était que de 57%, un mauvais design du protocole d'induction pourrait aussi expliquer le fort taux de rechute observé dans cette étude [120]. Dans une étude conduite par la société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), les investigateurs ont proposé un schéma thérapeutique par Etoposide et Aracytine (CYVE) 2 cycles puis autogreffe conditionnée par Thiotepa, Busulfan et Cyclophosphamide (TBC) pour les patients en 2ème ligne (rechute, réfractaires primaires ou réponse partielle après 1ère ligne). Sur 43 patients, 27 patients ont été autogreffés, 15 répondeurs au CYVE et 12 non répondeurs ; l'autogreffe a permis d'obtenir une RC chez tous les patients sauf 1. La SG était de 18,3 mois sur tous les patients et de 58,6 mois chez les patients greffés avec une SSP de 11,6 et de 41,1 mois respectivement dans ces 2 populations [121].

Ces résultats montrent l'efficacité et la faisabilité de l'autogreffe au cours des LCP. D'autres ont également montré que la réalisation de consolidations avec des drogues comme le Thiotepa et la Carmustine permettaient d'obtenir des taux importants de ces molécules dans le LCR et donc une forte activité anti-tumorale, ce qui a été une avancée majeure avec une amélioration sans précédent de la SSP et de la SG [122].

En 1ère ligne, une étude rétrospective multicentrique allemande portant sur 105 patients autogreffés entre 1997 et 2011 a montré des résultats impressionnants avec une SSP et une SG à 85 mois et 121 mois respectivement. Comme pour l'étude de la SFGM-TC, les patients étaient autogreffés en RC pour 41%, en RP pour 39%, 20% stables (SD) ou en progression (PD) ;

l'autogreffe permettant de rattraper les patients en RP ou PD. A noter que les patients de cette étude ont reçu différents types d'induction (HDMTX+ HDARA, MTX+AraC+Thiotepa +/- Ifosfamide), différents conditionnements (BCNU ou Busulfan et Thiotepa 10 ou 20 mg/kg sans Cyclophosphamide) et qu'une partie des patients issus d'une étude antérieure avait également reçu une radiothérapie encéphalique hyper-fractionnée post auto-greffe. Cette hétérogénéité liée au caractère rétrospectif de l'étude est un facteur confondant manifeste et l'on ne peut se baser uniquement sur ces résultats pour affirmer le caractère nécessaire de l'autogreffe [123].

En revanche l'étude prospective du MSKCC récemment publiée teste l'efficacité en première ligne d'une induction par R-MPV (RTX 500mg/m² J1, HDMTX 3,5g/m² sur 2h J2, Procarbazine 100mg/m² PO J2 à J8, Vincristine 1,4mg/m² (max 2,8mg) J2) suivie d'une autogreffe conditionnée par TBC. Sur 32 patients inclus, 26 ont été autogreffés, la SG et la SSP à 2 ans étaient de 81% ; avec un suivi médian de 45 mois, la SG et une SSP médianes ne sont pas atteintes. Ces résultats sont remarquables et cette étude qui a le mérite d'être prospective a de plus évalué de manière minutieuse l'évolution des fonctions neuro-cognitives des patients avant, pendant et après traitement, permettant de mettre en évidence une amélioration des déficits liés au LCP sans nouvelle détérioration imputable aux traitements [124].

IX.9 Chirurgie :

Jusqu'à récemment la cytoréduction chirurgicale n'avait aucune place dans la stratégie thérapeutique car n'apportant aucun bénéfice par rapport à une simple biopsie et majorant le risque de déficit post-opératoire. Cependant le groupe allemand d'étude des LCP (German PCNSL Study Group (SG) -1) a publié récemment une analyse secondaire d'un essai de phase III portant sur la possibilité d'omettre la radiothérapie après la chimiothérapie en 1ère ligne, qui montre une meilleure SG et SSP en cas de résection tumorale partielle ou complète par rapport au groupe biopsie seule (HR :1,33 pour la SG p=0,005 et HR :1,39 pour la SSP p=0,024) [70].

Certaines équipes proposent une résection limitée guidée par les techniques neurochirurgicales modernes pour améliorer l'effet de masse, pour faciliter l'effet des glucocorticoïdes et potentiellement pour éliminer certains clones tumoraux chimio-résistants [71] Un panel d'experts de l'association européenne de neuro-oncologie a récemment publié des recommandations de prise en charge des LCP de l'immunocompétent et la place de la chirurgie n'a toujours pas fait l'objet d'un consensus [72].

IX.10 Autres molécules, perspectives thérapeutiques et essais en cours :

En dépit de ces avancées thérapeutiques, il apparaît clairement un besoin de nouvelles thérapeutiques notamment pour les patients les plus âgés non éligibles à des chimiothérapies intensives. Par ailleurs il existe dans quasiment toutes les séries publiées une proportion de patients (20-30%) dont le LCP reste progressif et fatal dans les 6 premiers mois, ce qui suggère que certaines formes de LCP biologiquement distinctes sont particulièrement chimiorésistantes et relèvent d'autres stratégies thérapeutiques.

Compte tenu des connaissances actuelles sur l'histopathologie et la biologie moléculaire des LCP, plusieurs cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées parmi lesquelles on peut citer les antagonistes BCL6 ; les IMiD qui agissent via une down-modulation de MUM1/IRF4 de manière cereblon-dépendante et qui pourraient être synergique avec le Rituximab ; les agents ciblant la voie NF κ B, les antagonistes du BCR et de ses médiateurs d'aval dont Btk (Ibrutinib), SYK, PKC- β , PI3K (Idelalisib) et MALT1 ; les antagonistes de la voie PIM et de la voie JAK/STAT.

X. Complication :

X.1 Complications lies au traitement :

Les polychimiothérapies sont grevées d'une toxicité propre, la mortalité d'origine toxique pouvant dépasser 10 %. La toxicité neurologique de l'irradiation encéphalique dépend du volume d'irradiation et de la dose. L'association d'une chimiothérapie à base de méthotrexate et d'une radiothérapie comporte un risque élevé de toxicité neurologique à plus ou moins long terme. Dans la série rétrospective de 185 patients suivis pendant au moins 5 ans au MSKCC, l'incidence cumulée de leucoencéphalopathie était de 24 % à 5 ans [53]. Dans les séries de traitement combiné de chimiothérapie et radiothérapie, l'incidence rapportée varie de 7 % à 32 %. C'est une complication retardée, dont les premiers symptômes apparaissent plusieurs mois ou années après la fin du traitement. La présentation clinique est celle d'une démence sous-corticale rapidement progressive, avec des troubles de la mémoire et des fonctions supérieures, un déficit de l'attention, des troubles de la motricité, des praxies et de la marche, un syndrome extrapyramidal, une incontinence... L'IRM montre une atteinte de la substance blanche et une atrophie cortico-sous-corticale. La substance blanche est le siège d'une réaction gliale avec démyélinisation et sclérose des vaisseaux [54]. Le principal facteur favorisant de la leucoencéphalopathie est l'âge : après chimiothérapie et radiothérapie, elle touche de 40 % à 80 % des sujets de plus de 60 ans, contre 5 % à 20 % avant cet âge [55, 56]. L'incidence réelle est probablement plus élevée chez les patients jeunes.

Après une évaluation neurocognitive approfondie, des troubles notables ont été identifiés dans 63 % des cas, sévères dans 21 % des cas, et 42 % des patients n'ont pas pu reprendre leurs activités professionnelles [57]. La toxicité du traitement n'est pas toujours aisée à distinguer des symptômes en rapport avec le lymphome : la majorité des patients se présentent d'emblée avec des troubles neurologiques, qui ne s'améliorent que dans un peu plus de la moitié des cas après réponse complète à la chimiothérapie seule [58]. Une rechute diffuse avec infiltration de la substance blanche peut mimer cliniquement et radiologiquement un niveau de leucoencéphalopathie [59]. Une évaluation neurocognitive approfondie est indispensable à intervalles réguliers au cours de l'évolution. La revue de 17 publications ayant comporté une analyse des fonctions cognitives par des tests plus spécifiques que l'indice de Karnofsky et le MMS confirme que la majorité des patients souffrent de troubles cognitifs importants (mémoire, praxies, apprentissage, etc.) [60]. Le groupe du MSKCC a proposé des

tests neurocognitifs standardisés, à réaliser au diagnostic puis, en cas de rémission complète, tous les 6 mois pendant les 2 premières années, puis tous les ans [60].

La qualité de la réponse au traitement influe sur l'incidence des séquelles neurologiques : les patients en réponse partielle ou sans réponse après chimiothérapie pour qui une rémission complète est obtenue après radiothérapie ont davantage de séquelles que les patients qui étaient déjà en rémission complète à l'issue de la chimiothérapie. Une étude du RTOG a ainsi montré que dans le sous-groupe des patients en réponse complète à l'issue de la chimiothérapie, l'incidence de la toxicité neurologique après traitement combiné était de 3,7 % seulement, contre 15 % pour l'ensemble de la population d'étude, traitée selon les mêmes modalités [136].

Toutes les études convergent cependant pour montrer que les troubles cognitifs sont plus fréquents et plus sévères après traitement combiné qu'après une chimiothérapie exclusive [137].

Dans les situations de réponse incomplète après chimiothérapie, la radiothérapie reste un traitement majeur du LCP, avec un taux de conversion en réponse complète qui peut atteindre 66 % [138].

X.2 Complication de décubitus :

Les complications du décubitus sont définies comme toute complication due à un alitement prolongé pour cause médicale ou autre. La seule option valable pour la prise en charge d'un patient alité chronique demeure la prévention.

X.2.1 Complication cutanées :

X.2.1.1 Escarres :

Nécrose ischémique indolore des tissus cutanés et sous-cutanés, en rapport avec une pression supérieure à la pression de perfusion capillaire, concerne les tissus mous en regard aux reliefs osseux.

Signifie souvent un défaut de vigilance de l'équipe soignante et/ou de l'entourage familial du patient responsable d'un prolongement de la durée d'hospitalisation.

▪ Localisations préférentielles de l'escarre :

En Décubitus Dorsal : occiput, épines de l'omoplate, coudes, sacrum (++), talons (++)

En Décubitus Latérale : têtes humérales, coudes, grand trochanter, face interne des genoux, malléoles externes, bord externe des pieds et des talons,

En Décubitus Ventral : épines iliaques antérosupérieures, face antérieure des genoux.

En position assise : escarres du talons, sacrum et ischiatiques.

X.2.2 Complications cardiovasculaires :

Accidents thrombo-emboliques : le ralentissement du flux circulatoire (lié à l'inactivité et à la position de décubitus) entraîne une stase au niveau des zones déclives. Celle-ci est le point de départ des thromboses, des phlébites Complication la plus redoutable mettant en jeu le pronostic vital : risque d'embolie pulmonaire.

Hypotension orthostatique : l'appareil cardiovasculaire d'un malade alité est déconditionné. Ce déconditionnement se traduit par une fatigabilité anormale et une accélération du rythme cardiaque au moindre effort lors de la reprise des activités, des maux de tête (céphalées), des vertiges, des pertes de connaissance brève (syncope et lipothymie) survenant dès que le patient est remis en charge.

X.2.3 Complications respiratoires :

Au niveau de l'arbre bronchique, les sécrétions s'accumulent. Si le patient a des difficultés à tousser et à expectorer (faiblesse, paralysie, coma, ...etc.) les sécrétions s'infectent, irritent la muqueuse bronchique et aggravent la stase bronchique.

X.2.4 Complications digestives :

Le patient alité souffre essentiellement de troubles de transit généralement à type de constipation.

X.2.5 Complications urinaires :

L'appareil urinaire est menacé par la lithiase et l'infection. La lithiase résulte de la formation de précipités calciques au niveau de la vessie et d'un résidu vésical permanent du fait de la position couchée, ou bien à une dysnergie vésico-sphinctérienne rencontrée dans certaines lésions médullaires. L'infection est la conséquence directe de la stase. Elle est entretenue par la lithiase et facilite la formation de celle-ci.

X.2.6 Complications psychologiques :

Sur le plan psychologique, l'immobilisation est aussi génératrice et d'anxiété par l'état de dépendance et la crainte de l'abondant qu'elle induit. Parfois dépression ou agressivité. Une prise en charge psychologique est plus que nécessaire surtout pour les personnes qui basculent dans le monde des handicapés.

XI. Conclusion :

Le lymphome primitif du système nerveux central (LCP) est une tumeur rare qui occupe une place à part au sein des tumeurs cérébrales malignes. Pour des raisons encore non élucidées, il se développe dans un organe dépourvu de tissu lymphoïde et y reste confiné tout au long de l'évolution. Si l'existence d'une immunodépression est un facteur de risque bien connu (VIH, traitements immunosuppresseurs), aujourd'hui la très grande majorité des patients sont immunocompétents et les études épidémiologiques montrent une incidence croissante et encore inexpliquée dans la population âgée. Dans plus de 90 % des cas il s'agit d'un lymphome B à grande cellules de profil immunophénotypique agressif de type ABC. Malgré cette homogénéité histologique, il existe une grande variabilité évolutive et de sensibilité aux traitements, probablement expliquée par l'hétérogénéité biologique tumorale sous-jacente. Le traitement qui repose sur une chimiothérapie à base de méthotrexate à haute dose a un objectif curatif. L'évolution reste rapide et de nouvelles voies thérapeutiques (greffe cellulaire) sont à l'épreuve. Cependant, malgré un taux relativement élevé de rémission, les rechutes demeurent fréquentes. Les progrès dans la prise en charge des patients viennent de la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la tumorigénèse des LPSNC grâce aux développements des analyses génomiques tumorales à haut débit. Ainsi de nouveaux biomarqueurs diagnostiques (mutations MYD88, mutations CD79B), pronostiques (perte du chromosome 6q22, délétion du gène CDKN2A) et des cibles biologiques prometteuses (BCR, NK kappa B) pour des traitements innovants ont été récemment identifiés.

A decorative graphic of a scroll with a grey shadow, positioned horizontally across the middle of the page. The scroll is unrolled in the center, revealing the title.

Partie pratique

I. Objectif de notre étude :

Notre travail a pour but :

- Illustrer la démarche diagnostique, thérapeutiques et le suivi de deux cas atteints de lymphome cérébral primitif.
- Evaluer la réponse de protocole R-MPV dans le traitement des lymphomes cérébraux primitifs.

II. Cadre de l'étude :

Notre étude a été menée dans le service d'hématologie du CHU de Bejaia (unité Frantz fanon). C'est une étude descriptive et analytique comportant 02 dossiers exploitables que nous vous exposons sous forme de cas cliniques.

III. Matériel :

III.1 Recueil des informations :

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé les supports suivants :

- Les dossiers médicaux des patients sous forme papier.

III.1.1 Méthodologie de l'enquête :

Afin de de bien illustrer la démarche diagnostique, thérapeutique et le suivi des deux cas atteints de LCP, nous avons consulté les dossiers médicaux afin de recueillir plusieurs données concernant chaque patient (l'âge, le sexe, les antécédents, âge de diagnostic, le début de la maladie, les caractéristiques cliniques, paracliniques, la prise en charge, l'évolution de la maladie et le pronostic). A noter que pour préserver le secret médical, des numéros d'anonymisation ont été attribués aux dossiers.

IV. Cas cliniques :

IV.1 Cas clinique N°01

C'est le patient L.MS âgé de 56 ans, originaire et demeurant à Bejaïa, marié, père de 02 enfants, enseignant de profession, admis le 16 /05/2021 au service d'hématologie pour un lymphome cérébral primitif.

IV.1.1 Antécédents :

- Personnels :

-physiologique : cicatrice de BCG absente.

-Médicaux : pancréatite en 2014.

-Chirurgicaux : cholécystectomie en 2011.

-Habitue toxique : aucune.

▪ **Familiaux :**

-Neveu décédé par une leucémie aiguë.

- Nièce suivie pour une leucémie aiguë.

IV.1.2 Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à environs deux mois marqués par l'apparition brutale de céphalées avec sensation vertigineuse et une hémiparésie gauche qui l'ont motivé à consulter.

Une TDM cérébrale a été réalisée objectivant une masse cérébrale expansive d'où son admission au service de neurochirurgie le 05/04/2021 pour exploration.

Le patient a bénéficié d'une biopsie stéréotaxique le 13/04/2021 revenant en faveur d'un lymphome cérébral non hodgkinien type B.

IV.1.3 La clinique : à l'admission (16 /05/2021) :

-Patient conscient, peu coopérant désorienté dans le temps et orienté dans l'espace.

-ECOG : 4 **TA** : 140/90 mmhg **T°**=37 °C **FC** = 66 BPM

FR : 22 cycles /mn **Spo₂** =96 %

-poids : 65 kg Taille : 1.65m Surface corporelle : 1.74m²

• Examen neurologique :

-Absence de troubles sensitifs.

- Syndrome pyramidal : - hémiparésie gauche.

- Déficit moteur au membre inférieur droit.

-réflexes ostéotendineux vifs.

-absence de signe de Babinski.

-pupilles isochores réactives : pas de signe d'HIC.

-présence de troubles sphinctériens.

-Persistence d'un volumineux processus tumoral expansif intra-axial œdémotogène pariétal droit 61*58*40.

-Légère accentuation de l'engagement sous falcoriel.

-Discrète hydrocéphalie sus tentorielle.

-Sonde de déviation ventriculaire en place.

IV.1.6 Examen de certitude

Etude anatomopathologique de la biopsie cérébrale :

Aspect histologique et profil d'HIC d'un LDGCB non centre germinatif.

- CD20 : expression membranaire intense de diffuse.
- CD3 : positivité réactionnelle.
- Ki67 : estimé à 90%.
- GPAF : négatif.
- Une expression intense et diffuse des cellules tumorales aux AC anti Bcl6, Bcl2, MUM1.
- Absence d'expression de cellules tumorales à AC anti CD10.

IV.1.7 Bilan d'extension :

▪ TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne (10/05/2021) :

-Discrète pneumopathie basale bilatérale d'allure infectieuse.

-Lame liquidienne intrapéritonéale de petite abondance.

▪ Echographie testiculaire (27/05/2021) bilan d'extension :

-Absence d'anomalie.

▪ Biopsie ostéomédullaire :

Absence d'infiltration

▪ Ponction lombaire avec étude cytologique de LCR :

N'a pas été réalisé car l'IRM cérébral objective un début d'engagement

IV.1.8 Bilan pré thérapeutique :

▪ Bilan biologique :

- glycémie : 0.95 g/L	urée : 0,30 g/l	créat : 9 mg/l
Na+ :138 mmol/l	K+ :3,34 mmol/l	uricémie : 40.3 mg/l

calcémie : 96mg/L

Albuminémie : 41 g/L

- ASAT/ALAT : 70/140 (3N) UI/L

PAL : 155 UI/L

 γ GT : 184(2N) UI/l

BT : 7.16 mg/L

- VS : 12/30

LDH : 248 U/L

- EPP : albumine : 35g/l

 α 1 :4.2 g/l α 2 :11.8 g/l β 1 :4.6 g/l β 2 : 6 g/l γ : 5.4 g/l

- TP : 100%

TCK : 29(30)

Fibrinogène : 2.88 g/L

- **Sérologie virale** : HVB (-) ; HVC (-) ; HIV (-).

- **Groupage sanguin** : O⁺ (positif)

- **Echocardiographie** :

- Le ventricule gauche de bonne fonction systolique avec une Fraction d'éjection à 60%

- Pas de contre-indication cardiologique à l'introduction de traitement.

IV.1.10 Prise en charge thérapeutique :

- **Objectif du traitement** :

- Obtenir une rémission complète.

- Récupérer le potentiel fonctionnel et le préserver.

- Améliorer la qualité de vie du malade.

Traitement symptomatique :

- Gardénal Cp 100mg : 1cp le soir.

- Mannitol en flash 100 mg.

- Neurovit Cp : 01cp/jr.

- Zophren Cp 08mg/8h

- Bains de bouche : SBI+fungisone.

- Lovenox doses préventives 0.4UI/Jr

- Hyperhydratation : 3l/m2 :5l/24h

▪ **Traitement spécifique :**

Cure de RMPV : 5cycles 1cure/14jour :

- Rituximab 500mg/m² J1
- Méthotrexate 3.5g/m² J2
- Vincristine 1.4 mg/m² J2
- Procarbazine 100 mg/m² j1 à J7 C1 C3 C5
- G-CSF : à partir de j9.

✓ **Le premier cycle :** J1 le 17/05/2021

▪ **Evaluation à J5 :** le patient n'a manifesté aucun signe d'intolérance ou de toxicité :

- absence de mucite.
- absence d'insuffisance rénale.
- absence de troubles digestifs
- Hémogramme normal sans leucopénie ni anémie ni thrombopénie.
- Bilan hépatique correct.
- Biologie : FNS : GB : 7700 (PNN : 6900, lym : 700) Hb : 12.5 PLQ : 210000
- Ionogramme : Na⁺ :134,9 meq/L K⁺ :3,47 meq/l
- Bilan rénale : Créat :8 mg/L Acide urique :28
- Bilan hépatique : BT : 6mg/L PAL : 278UI/L

▪ **Evaluation à J15**

-**clinique :** -persistance de l'hémiplégie gauche.

- altération de la sensibilité superficielle et profonde à gauche.
- absence de syndrome hémorragique.

-**Fond d'œil :** -motilité oculaire est normale

- absence d'œdème papillaire.

✓ **Le deuxième cycle J1 le 30/05/2021**

Evaluation à J15 :

-**clinique :** -léger déficit moteur ¾ bilatéral et symétrique aux 4 membres

- Lenteur d'idéation et d'action
- disparition des troubles de la sensibilité
- amélioration de troubles sphinctériens

-IRM encéphalique le 13/06/2022 : nette régressions de l'état lésionnel :

- nette régression du processus tumoral expansif intracrânien.
- persistance d'un reliquat néoplasique de 32*24*15 mm capsulo-lenticulaire et paraventriculaire droit
- apparition de zone hyperdense en FLAIR de la substance blanche profonde.
- petit hématorne parenchymateux temporal postéro-externe gauche de 18*10 mm du trajet de la sonde de dérivation ventriculaire.

✓ **Le troisième cycle J1 le 14/06/2021**

-PL faite le 16/06/2021 : revenant sans anomalie

▪ **Evaluation à J15 :**

-Clinique : -SF : céphalée

- disparition de déficit moteur.
- disparition des troubles sphinctériens.

-Biologique : FNS : GB : 4300 él/mm³

HB : 11.6 él/mm³

PLQ : 263000 él/mm³

Urée : 0,16mg/L

créat : 08mg/L

LDH : 155.1 U/L

-IRM encéphalique le 27/06/2021 :

Persistance avec stabilité de la lésion parenchymateuse profonde capsulo-lenticulaire paraventriculaire droite, étendue sur 32*31*12 mm VS 32*24*15mm, prise de contraste lésionnelle partielle et minime.

-persistance de l'hypersignal FLAIR de la substance blanche profonde hémisphérique droite.

✓ **Le quatrième cycle : J1 le 29/06/2021**

Evaluation à J15 :

-Clinique : - patient en état général conservé avec une bonne orientation temporo-spaciale.

- absence de signes généraux
- absence de troubles neurologiques moteurs ni sensitifs.
- absence de trouble sphinctérien.

-biologie : NFS : GB : 3100 $\text{él}/\text{mm}^3$, PNN : 1800 $\text{él}/\text{mm}^3$, lym : 1100 $\text{él}/\text{mm}^3$,
HGB : 10,5 g/dl PLQ : 226000 $\text{él}/\text{mm}^3$

✓ **La cinquième cure de RMTV : J1 le14/07/2021.**

▪ **Evaluation à J15 :**

Clinique : -absence de trouble moteur et sensitif.

-Biologie :

NFS : GB : 4300 $\text{él}/\text{mm}^3$ PNN : 2400 $\text{él}/\text{mm}^3$ LYM : 17000 $\text{él}/\text{mm}^3$
HGB : 11, 6g/dl PLQ : 263000 $\text{él}/\text{mm}^3$
Biochimie : glycémie à jeun : 0, 91g/L urée : 0,16mg/L créat : 8mg/L
Ca⁺ : 94,8mg/L ASAT : 41,1UI/L ALAT : 24,87 UI/L
LDH : 155,18 U/L BT : 5,2 mg/L BI : 3,24mg/L

-IRM encéphalique : 29/07/2021

Persistence avec stabilité relative de la lésion parenchymateuse profonde, capsulolenticulaire para ventriculaire droite, étendue actuellement 32*31*12 (vs 32*24*15 mm) présentant de multiples logettes kystiques et un remaniement hémorragique en hyposignal T2EG.

Persistence d'un hyposignal FLAIR de la substance blanche profonde hémisphérique droite autour de foyer lésionnel.

Régression partielle du petit hématome post opératoire.

A noté la Visualisation d'un processus expansif intra-sellaire de 14/12 mm.

Malgré l'amélioration d'état du patient sur le plan clinique, l'IRM encéphalique montre une persistance avec stabilité de la lésion parenchymateuse, le patient a été adressé au service d'onco-radiothérapie de centre d'anti-cancer de Draa Ben khedda Tizi-Ouzou pour une radiothérapie complémentaire.

Quatre mois après la cinquième cure de chimiothérapie, le patient a bénéficié d'une radiothérapie complémentaire de l'encéphale avec une dose de 45 GRY du 04//11/2021 au 22/12/2021.

✓ **Consultation de 24/03/2022 :**

-Clinique : -Patient en état général conservé.

- retard d'idéation et d'action.
- absence de troubles sensitifs.
- léger déficit moteur gauche.
- absence de syndrome tumoral périphérique.

- **L'IRM encéphalique** 07/03/2022 : (Comparativement à l'IRM cérébrale réalisée le 29/07/2021)

- Absence de résidu tumoral perceptible.

-persistance et stabilité des lésions séquellaires en regard du site de biopsie capsulo-lenticulaire droit et autour du trajet de la sonde de dérivation ventriculaire.

-signe d'hypotension intracrânienne en rapport, à priori, avec un hyperfonctionnement de la valve de dérivation.

✓ **Dernière consultation : le 30/06/2022**

Clinique : -patient conscient, en bon état général.

- absence de céphalées.
- léger déficit moteur gauche.
- absence de signe de rechute.

Biologie : NFS : GB : 5700 él/mm³

PLQ : 28200 él/mm³

HGB : 12,2g/dl

LDH : 290U/L

IV.2 Cas clinique N°0°2 :

C'est la patiente B.H âgée de 58 ans, originaire et demeurant à Adekkar, mariée, mère de 09 enfants, admise au service d'hématologie la 28/01/2018 pour la prise en charge d'lymphome cérébral primitif.

IV.2.1 Antécédant :

▪ Personnels :

- Vaccination : cicatrice BCG absente.
- Ménopausée depuis 08 ans.
- Habitudes toxiques : aucune.
- Médicaux : migraine (suivie chez un neurologue depuis 2004).
- Chirurgicaux : sans antécédents.

▪ Familiaux :

Absence d'hémopathie maligne dans la famille.

IV.2.2 L'histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte au mois d'octobre 2017 marquée par l'apparition d'une hémiparésie droite, des céphalées atroces et des hypotensions motivant la patiente à consulter chez un neurologue, IRM cérébrale a été réalisée objectivant des lésions cérébrales évoquant un processus tumoral intracérébral.

La patiente a été hospitalisée au niveau du service de neurochirurgie de Bejaïa durant 04 jours ou elle a bénéficié d'une cure de corticoïdes, puis opéré secondairement dans le cadre de l'urgence le 06/01/18 (biopsie exérèse de la masse). L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire est revenue en faveur d'un lymphome B à grande cellules.

IV.2.3 Examen clinique à l'admission : 28/01/2018

- Etat général altéré
- Consciente, peu coopérante ne répondant pas aux questions
- TA :125/75 mmhg, FC :71 bpm ECOG : 4, FR :20 c/mn SpO2 :98%
- Bonne coloration cutanéomuqueuse.
- Absence d'ictère ou sub-ictère.
- Absence syndrome hémorragique.
- Examen neurologique :
 - Hémiparésie droite.
 - Reflexes ostéotendineux faibles,
 - Babinski négatif.
 - Absence de troubles sphinctériens
- Absence de syndrome tumorale périphérique.
- Le reste de l'examen est sans anomalie.

IV.2.4 Le bilan biologique:

▪ Hémogramme :

FNS : GB=10300 \acute{e} l/m/mm². HB=12.2 g/dl. PLQ=160000 \acute{e} l/m/mm².

Frottis sanguin : -GR : normochromie, normocytaire.

-GB :(68,02,01,26,03)

-plaquettes : +++

Interprétation :

- absence d'anémie.
- taux des plaquettes correct.
- taux des leucocytes correct ; pas anomalie au frottis sanguin

IV.2.5 Radiologie :

- **TDM cérébrale avant : la biopsie cérébrale (06/01/2018) :**

Processus multi focal prenant le contraste sous forme de masse dense en frontal et en temporopariétal mesurant respectivement 35.8*39.4 mm, 30.5*26.4mm s'accompagnent d'un important œdème cérébral déviant les structures médianes et le système ventriculaire gauche à droite complètement laminé entraînant un engagement sous falcoriel.

- **IRM cérébrale (09/11/2017) :**

Lésion tumorale expansive profonde gauche occupant le noyau lenticulaire, noyau caudé et la partie antérieure de la capsule interne mesurant : 36*34*42mm, se rechaussant de façon annulaire en cible (de la partie charnu) ménageant une plage de nécrose (en hyposignal T1, hyposignal T2), entourée par une large plage d'œdème en hyper signal T2 et flair, ce complexe lésionnel laminant le VL homolatéral à l'origine d'engagement sous falcoriel. Elle s'y associe à deux lésions de même sémiologie, au niveau frontal gauche 21*18mm et temporal gauche 12*12.5*11.5mm.

-Des petits nodules parenchymateux en hyper signal flair et T2, au niveau péri ventriculaire et centre semi ovale bilatéral d'origine vasculaire.

-Leucoaraïose

IV.2.6 Diagnostique de certitude :

L'aspect morphologique et immunohistochimique d'un lymphome diffus à grande cellule B de siège cérébral.

Etude immunohistochimique :

- Une positivité membranaire diffuse de CD20.
- Une positivité membranaire réactionnelle du CD3.
- Une positivité nucléaire diffuse du Bcl6.
- Une négativité du CD10.

IV.2.7 Bilan d'extension :

- **TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne (18/11/17) :**

Sans anomalie.

- **Biopsie ostéomédullaire :**

Absence d'infiltration médullaire.

- **Ponction lombaire :**

La PL n'a pas été réalisé à cause de l'HIC objectivé au fond d'œil.

- **Bilan hépatique :** PAL : 353UI/L élevé ASAT : 218 5(8N) ALAT : 316UI/L (8N)

γGT : 122UI/L

IV.2.8 Bilan pré-thérapeutique :

- **Echocardiographie :**

Le ventricule gauche de bonne fonction systolique avec une fraction d'éjection à 65%

- **Sérologies virales :** HIV (-). HBS (-). HCV (-).

- **FNS :** GB=10300élm/mm². HB=12.2 g/dl. PLQ=160000élm/mm².

- **Biologie :**

-Bilan rénal : Urée=0.29 mg/l. Créatinémie=5 mg/l Uricémie : 21.8 mg/l

-Ionogramme sanguin : Na⁺ : 140meq/L K⁺ :3.37 meq/L

- calcémie=91mg/l Glycémie=1.09g/l.

-Bilan hépatique : Bilirubine totale : 5.4mg/l. ASAT=218UI. ALAT=316UI.

PAL : 353U/l γGT : 122UI/L

-LDH=631UI/l. VS= 83/110.

-Bilan d'hémostase : TP= 100%. TCK=28(T30).

- **Groupage sanguine :** A⁺ positif

- **Electrophorèse des protéines :**

Protidémie : 66g/l. Albumine : 49.6g/l. Alpha1 : 7.1g/l. Alpha2 : 24.6g/l.

Beta1 : 4.6g/l. Beta2 : 5.5g/l. Gamma : 8.6g/l

IV.2.9 Prise en charge thérapeutique:

- **Objectif de traitement :**

- obtenir une rémission complète.

-préserver le potentiel fonctionnel.

-améliorer la qualité de vie.

▪ **Traitement symptomatique :**

-Gardéнал Cp 100mg : 1cp le soir.

-Mannitol en flash 100 mg.

-Neurovit Cp : 01cp/jr.

-Zophren Cp 08mg/8h

-Lovenox doses préventives 0.4UI/Jr

-Hyperhydratation : 3l/m2 :5l/24h

▪ **Traitement spécifique :**

Le traitement administré est à base de chimiothérapie combinée RMPV (rituximab-méthotrexate-procarbazine-vinblastine).

•**Première cure** (doses réduites à 50% car le bilan hépatique perturbé) J1 : 30/01/2018.

•**Deuxième cure** (doses réduites à 50% car le bilan hépatique perturbé) J1 : 19/02/2018.

Evaluation à j15 :

▪ **Clinique :** -patiente consciente, coopérante, ECOG : 03.

-Récupération neurologique complète.

-Œdème du membre inférieur droit en rapport avec une thrombose iliofémoral droite (patiente mise sous Lovenox 0.6cc/12H).

-Ponction lombaire non faite à cause de l'œdème papillaire.

-Ponction biopsie hépatique : sans anomalies.

-normalisation du bilan hépatique.

▪ **Radiologie :** TDM cérébrale faite le 28/02/2018.

Persistance d'une plage hypodense fronto-pariétale gauche sans prise de contraste, non compressive, sans lésion nodulaire individualisable.

•**Troisième cure** (dose complète) + injection intrathécale de chimiothérapie J1 : 12/03/2018.

• **Quatrième cure** (dose complète) + injection intrathécale J1 : 26/03/2018.

Evaluation à j15 :

- Patiente consciente, très bon état général.
- Examen neurologique normal.
- Persistence de l'œdème du membre inférieur droit.
- Echodoppler de contrôle : persistance de la thrombose iliofémorale.

▪ **Biologie :**

- FNS : GB=13100élm/mm³, HB=10.4g/dl, PLQ=158000élm/mm³.
- Urée : 0.35 mg/l créatinémie : 10 mg/l.
- ASAT=67UI/l (2N), ALAT=222UI/l (7N), Bilirubine totale=4mg/l
- γGT=133UI/l., PAL=637UI/l (3N),
- VS=70/110, LDH=3553UI/l,

▪ **Radiologie :**

TDM cérébrale (07/04/2018) :

Persistence d'une plage hypodense ne prenant pas le contraste séquellaire frontopariétale mesurant 80m m.

- Malgré l'amélioration de l'état de la patiente sur le plan clinique, la TDM cérébrale montre une persistance d'une plage hypodense séquellaire, la malade a été adressée pour une radiothérapie complémentaire au centre anti cancer de Sétif.
- Quatre mois après la dernière cure la patiente a bénéficié d'une radiothérapie complémentaire de l'encéphalique avec une dose 40 gray du 09/07/2018 au 04/08/2018.

▪ **Radiothérapie encéphalique (de 09/07/2018 au 04/08/2018) :**

- 20 séances -Dose totale : 40 grays

▪ **Evaluation après radiothérapie** (25/12/2018) :

- Patiente consciente, très bon état général.
- Bonne coloration cutanéomuqueuse.
- Examen neurologique normal.

-Absence de syndrome tumoral périphérique.

- La malade a été suivie au niveau de service d'hématologie, avec un contrôle clinique et biologique chaque 3 mois durant les deux premières années puis chaque 6 mois.

Evolution actuelle (01/09/2022) :

Clinique :

- Patiente consciente, très bon état général, ECOG : 00.

-Bonne coloration cutanéomuqueuse.

- Examen neurologique normal.

-Absence de syndrome tumoral périphérique.

-TA : 120mmhg FR : 19c/mn FC : 85 bpm poids : 75 kg

-Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

V. Discussion :

Sur le plan épidémiologique la localisation cérébrale des lymphomes est rare. L'immunodépression est un facteur favorisant bien établi, qu'elle soit congénitale ou acquise. Une étude épidémiologique récente a suggéré une diminution de l'incidence des LCP à la fin des années 1990 chez les patients atteints du SIDA, vraisemblablement liée au développement des trithérapies antivirales efficaces contre le virus de l'immunodéficience humaine. En revanche, l'incidence reste élevée chez les sujets immunocompétents qui représentent la grande majorité des patients présentant des LCP [130]. **Le statut immunocompétent de nos patients rejoint les données de la littérature.**

Les LCP peuvent survenir chez l'adulte à tout âge mais avec une prédilection chez les adultes d'âge mûrs [130]. **L'âge de survenue corrobore avec les données de la littérature pour nos patients, 56 ans pour le premier patient et 58 ans pour la deuxième patiente.**

Sur le plan clinique, les LCP se distinguent des autres tumeurs cérébrales malignes par une plus grande fréquence des troubles cognitifs et la rareté des crises d'épilepsie en raison de leur localisation volontiers profonde et diffuse [131]. **Chez nos deux patient, une absence de convulsion et une lenteur d'idéation rejoint les données de la littérature.**

Les circonstances de survenue étaient surtout des hémiparésies, des signes neurosensoriels (céphalée, sensation vertigineuse) avec absence de convulsion pour nos deux cas, ce qui rejoint les données de la littérature. **Ces signes neurologiques nous font rappeler la nécessité de les explorer car ils peuvent révéler une maladie grave.**

Les manifestations neurologiques sont polymorphes et non spécifiques [130], plusieurs symptômes ont été rapportés par les données cliniques de nos deux patients, le premier patient a présenté une hémiparésie gauche avec altération de la sensibilité superficielle et profonde à droite, réflexe ostéotendineux vifs et la deuxième patiente a présenté une hémiparésie à droite, réflexe ostéotendineux faible, Babinski négatif. Ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature en ce qui concerne **le polymorphisme clinique des LCP.**

Des manifestations oculaires peuvent également être observées. Dans la littérature, la fréquence de l'atteinte oculaire au cours d'un LCP est comprise entre 1 et 25% [132]. Ces manifestations ophtalmologiques sont multiples mais les plus fréquentes sont la hyalite et les lésions chorio-rétiniennes, **dans le cas de nos deux patients aucune symptomatologie oculaire n'a été rapportée.**

L'examen ophtalmologique, pour être complet, doit comporter un examen à la lampe à fente et un fond d'œil [130]. Dans notre cas le fond d'œil a été réalisé revenant sans anomalie pour le premier patient et objectivant un œdème papillaire pour la 2^{ème} patiente.

Le diagnostic repose sur l'IRM avec gadolinium, l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), le bilan ophtalmologique et la biopsie cérébrale [133]. L'IRM présente un double intérêt : orientant à elle seule le diagnostic et permettant de guider la biopsie stéréotaxique [133]. Sur les images de résonance magnétique (IRM) pondérées en T1, les lésions du LCP sont hypo intenses, alors qu'elles sont iso intenses à hyper intenses sur les images IRM pondérées en T2 [18,21] ; dans notre cas, pour le 1^{er} patient la lésion tumorale s'est présentée en hypersignal T2 ; pour la 2^{ème} patiente, la lésion tumorale s'est présentée en hyposignal T1 et en hypersignal T2 pour la 2^{ème} patiente, ce qui confirme les données de la littérature.

La ponction lombaire doit être réalisée en l'absence de lésion cérébrale menaçante. La découverte de cellules lymphomateuses à l'examen cytologique du LCR complété par une étude immunocytochimique permet de poser le diagnostic. La positivité de la cytologie du LCR varie de 10 à 30% selon les séries [130], **dans notre cas la présence de signes d'hypertension intracrânienne objectivés par l'IRM et le fond d'œil respectivement chez le premier patient et la deuxième patiente contre indique la réalisation de la ponction lombaire.**

En ce qui concerne les prélèvements pour examen histologique, la biopsie stéréotaxique est le gold standart dans le diagnostic de lymphome cérébral. **Pour nos patients, une biopsie stéréotaxique a été réalisée pour le premier patient et une biopsie exérèse a été réalisée d'emblée dans un but diagnostique et thérapeutique pour le deuxième patient.** Toutefois, des survies de plusieurs années ont été rapportées dans la littérature après une simple exérèse chirurgicale sans autres

traitements complémentaires [130]. Mais ces cas demeurent exceptionnels. En effet, en raison du caractère très infiltrant et multifocal du LCP, la chirurgie n'augmente pas de manière significative la durée de vie des patients [130].

L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic. A l'examen histologique, 92 à 98% des LCP sont de type B, et 95% de ces derniers sont des LDGCB [134]. **Dans notre cas, les cellules lymphomateuses sont positives aux CD 20+ (phénotype B), ce qui a permis de confirmer le diagnostic.**

Le bilan d'extension chez les deux patients a révélé que le LCP est localisé juste au niveau du cerveau.

Il existe des scores pronostiques spécifiques prenant en compte à la fois des éléments communs au lymphome systémique et spécifique de la tumeur cérébrale [66]. Le plus utilisé est celui du groupe international d'études sur les lymphomes extra-nodaux (IELSG) qui repose sur cinq variables (l'âge, PS, LDH, localisation profonde de la tumeur, protéinorachie). **On n'a pu classer nos patients selon ce score car la protéinorachie manquait dans nos données.**

La prise en charge des LCP est multidisciplinaire. Le traitement repose sur la chimiothérapie à base de méthotrexate. En dehors de l'intérêt diagnostique ou de cas particuliers, la chirurgie n'a pas de place dans l'arsenal thérapeutique de ces tumeurs qui sont d'emblée diffuses.

Les deux patients ont donc bénéficié d'une poly chimiothérapie (protocole R-MPV) faite de méthotrexate à haute dose, rituximab -vincristine -prorocarbazine, avec réduction des doses de méthotrexate dans les deux premiers cycles à moitié pour la deuxième patiente après perturbation du bilan hépatique suivi d'une radiothérapie de consolidation.

L'évolution clinique des deux patients sous chimiothérapie était favorable. On n'a pas constaté de toxicité au méthotrexate et cela est probablement due à une bonne réhydratation et au sauvetage folinique reçus par les patients. **On note une régression de la symptomatologie neurologique après la troisième cure pour le premier patient et après la deuxième cure pour la deuxième patiente, ce qui est considéré comme une réponse très favorable.**

Malgré l'évolution clinique favorable, les images radiologiques réalisées chez nos deux patients après la fin des cures de chimiothérapie (5 cures pour le premier patient et 4 cures pour la deuxième) objectivent une persistance des lésions parenchymateuses ce qui définit une rémission partielle.

La radiothérapie de consolidation augmente la probabilité d'une rémission complète mais expose à des risques de neurotoxicité notamment chez le sujet âgé. Pour nos deux patients une

radiothérapie de consolidation à dose de 40 grays a été faite après un intervalle de quatre mois de la chimiothérapie, une IRM cérébrale a été réalisée chez le premier patient montrant une absence de résidu tumorale, par contre aucune imagerie n'a été réalisée pour la deuxième patiente en post radiothérapie.

L'intervalle entre la fin de chimiothérapie et la radiothérapie semble être très espacé, ce qui expose les malades à la progression de résidu tumoral et aggravation de l'état du patient.

Une image radiologique en post-radiothérapie devrait être réalisée afin d'évaluer l'efficacité de la radiothérapie, ce qui n'a pas été fait pour la deuxième patiente, malgré la bonne évolution clinique.

L'évolution sans traitement des lymphomes cérébraux est toujours défavorable. Sous traitement, la médiane de survie sous méthotrexate est de 20 à 42 mois [135]. **Dans nos cas la survie est de 28 mois et 57 mois pour le premier patient et la deuxième patiente respectivement.**

VI. Conclusion :

En conclusion, le LCP est une tumeur rare. Nous avons rapporté les deux cas de LCP au niveau de service d'hématologie de CHU de Bejaïa. Il concerne surtout les sujets âgés, mais il peut intéresser également des sujets jeunes même immunocompétents. L'IRM cérébral est l'examen de référence, A l'histologie, il correspond principalement au type B diffus à grandes cellules. La positivité des cellules tumorales aux anticorps anti-CD 20 confirme le diagnostic. La prise en charge s'appuie sur la chimiothérapie à base de méthotrexate accompagné de radiothérapie de consolidation.

Annexes :**Tableau 1** : *classification des lymphomes selon leur origine cellulaire.*

Hémopathie B	Hémopathies T
Hémopathies B matures	Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Lymphome associé aux muqueuses : MALT extranodal	Lymphome T/NK extra-nodal de type nasal
Lymphome splénique à lymphocytes villeux	Lymphomes T cutanés autres
Lymphome de la zone marginale nodal	Lymphome T ou nul anaplasique à grandes cellules
Lymphome folliculaire	Lymphomes de Hodgkin
Lymphome diffus à grandes cellules B	Lymphomes de Hodgkin classiques
Lymphomes de Burkitt	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

Bibliographie :

1. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ (2011) Différences d'âge, de sexe et de race dans l'incidence et la survie dans le lymphome primaire du SNC. *Br J Cancer* 105(9) : 1414-1418.
2. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, et al. (2007) L'utilité diagnostique des procédures de biopsie cérébrale chez les patients présentant une détérioration rapide des conditions neurologiques ou de la démence. *J Neurosurg* 106(1) : 72-75.
3. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, Pierconti F, Giancola ML, et al. (2000) L'infection par le virus d'Epstein-Barr est prédictive de l'implication du SNC dans les lymphomes systémiques non hodgkiniens liés au SIDA. *J Clin Oncol* 18(19) : 3325-3330.
4. Schabet M (1999) Épidémiologie du lymphome primaire du SNC. *J Neurooncol* 43(3) : 199-201.
5. Fraser E, Gruenberg K, James L (2015) Rubenstein Nouvelles approches dans le lymphome primaire du système nerveux central *Chin Clin Oncol* 4(1) : 11
6. Thiel, E. et coll. Méthotrexate à haute dose avec ou sans radiothérapie du cerveau entier pour le lymphome primitif du SNC (GPCNSLSG1) : une phase 3, essai randomisé de non-infériorité. *Lancette Oncol.* 11, 1036-1047 (2010).
7. Surawicz, TS ; McCarthy, BJ ; Kupelian, V. ; Jukich, PJ ; Bruner, JM ; Davis, FG Épidémiologie descriptive des tumeurs primitives Du cerveau et du système nerveux central : résultats du registre central des tumeurs cérébrales des États-Unis, 1990-1994. *Neuro Oncol.* 1999,1, 14-25.
8. Ostrom, QT ; Gittleman, H.; Xu, J.; Kromer, C.; Wolinsky, Y.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, JS Rapport statistique CBTRUS : tumeurs cérébrales primaires et autres tumeurs du système nerveux central diagnostiquées aux États-Unis en 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016,18(Suppl. 5), v1-v75.
9. Côté, TR ; Manns, A.; Hardy, CR; Yellin, FJ; Hartge, P. AIDS/Cancer Study Group Épidémiologie du lymphome cérébral chez les personnes atteintes ou non du syndrome d'immunodéficience acquise. *J. Natl. Institut de cancérologie* 1996,88, 675-679.
10. Dandachi, D. ; Ostrom, QT; Chong, I. ; Serpa, JA; Giordano, TP ; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, JS; Fowler, N.; Colen, RR; Plusón, FE Lymphome primitif du système nerveux central chez des patients infectés ou non par le VIH : une étude multicentrique et une comparaison avec les données nationales américaines. *Le cancer* 2019,30, 477-488.
11. Matinelle, A. ; Lanzafame, M.; Bonometti, MA; Gajofatto, A.; Concia, E.; Vento, S.; Monaco, S.; Ferrari, S. Complications neurologiques de l'infection par le VIH à l'ère pré-HAART et HAART : étude rétrospective. *J. Neurol.* 2015,262, 1317-1327.
12. Gopal, S. ; Patel, M. ; Yanik, EL; Cole, SR ; Achenbach, CJ; Napravnik, S.; Burkholder, Géorgie ; Reid, EG; Rodriguez, B.; Deeks, SG ; et coll. Tendances temporelles de la présentation et de la survie du lymphome associé au VIH à l'ère de la thérapie antirétrovirale. *J. Natl. Institut de cancérologie* 2013,105, 1221-1229.
13. Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95: 193-202.
14. Werner MH, Phuphanich S, Lyman GH. The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer* 1995; 76:1634-42.

15. Jukich PJ, McCarthy BJ, Surawicz TS, Freels S, Davis FG. Trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1994. *Neuro-oncol* 2001;3:141-51.
16. Legler JM, Ries LA, Smith MA. Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1382-90.
17. Bataille, B. ; Delwail, V.; Menet, E.; Vandermarcq, P.; Ingrand, P.; Parier, M. ; Guy, G.; Lapierre, F. Lymphome malin intracérébral primaire : Rapport de 248 cas. *J. Neurochirurgie*.2000,92, 261–266.
18. Grommes, C. ; Rubenstein, JL; DeAngelis, LM ; Ferreri, AJM; Batchelor, TT Approche globale du diagnostic et du traitement du lymphome primitif du SNC nouvellement diagnostiqué. *Neuro Oncol*.2019,21, 296–305.
19. Grisariu, S.; Avni, B.; Batchelor, TT ; Courbé, MJVD ; Bokstein, F.; Schiff, D.; Kuittinen, O.; Chamberlain, MC ; Roth, P.; Nemets, A.; et coll. Neurolymphomatose : un rapport du Groupe de collaboration international sur le lymphome primaire du SNC. *Sang*2010,115, 5005–5011.
20. Grimm, SA ; Pulido, JS; Jahnke, K.; Schiff, D.; Salle, AJ; Shenkier, TN ; Siegal, T.; Doolittle, Dakota du Nord ; Batchelor, TT ; Herrlinger, U.; et coll. Lymphome intraoculaire primaire : rapport du groupe de collaboration international sur le lymphome du système nerveux central primaire. *Ann. Oncol*.2007,18, 1851–1855.
21. Swerdlow, SH; Campo, E.; Harris, T.-N.-L. ; Jaffé, ES ; Pileri, SA; Stein, H.; Thiele, J.; Arber, DA; Hasserjian, RP; Le Beau, MM; et coll. (éd.) Classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes, révisée, 4e éd.; Presse du CIRC : Lyon, France, 2017.
22. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003;21:266-72.
23. Abrey LE, Ben Porat L, Panageas KS. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006;24:5711-5.
24. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5034-43.
25. Abrey, LE ; Batchelor, TT ; Ferreri, AJ; Gospodarowicz, M.; Pulczynski, EJ; Zucca, E.; Smith, JR ; Korfel, A.; Soussain, C.; DeAngelis, LM ; et coll. Rapport d'un atelier international pour normaliser l'évaluation de base et les critères de réponse pour le lymphome primaire du SNC. *J. Clin. Oncol*.2005,23, 5034–5043.
26. Booman, M. ; Douwes, J.; Legdeur, M.-C.; Van Baarlen, J.; Schuurin, E.; Kluin, PM Du cerveau au testicule : échappement immunitaire et sélection clonale dans un lymphome à cellules B avec excroissance sélective dans deux sanctuaires immunitaires[correction de sanctuairesy]. *Hématologique*2007,92, e69–e71.
27. Roi, RL ; Goodlad, JR ; Calaminici, M.; Dotlic, S.; Montes-Moreno, S.; Oschlies, I. ; Ponzoni, M.; Traverse-Glehen, A.; Ott, G.; Ferry, JA Lymphomes survenant dans des sites à privilèges immunitaires : aperçu de la biologie, du diagnostic et de la pathogénèse. *Archives Virchows*2019,476, 647–665.
28. Schmidt, S.; Rainer, J.; Plonner, C.; Presul, E.; Riml, S.; Kofler, R. Apoptose induite par les glucocorticoïdes et résistance aux glucocorticoïdes : mécanismes moléculaires et pertinence clinique. *Mort Cellulaire Diffeuh*.2004,11, S45–S55.

29. Geppert, M. ; Ostertag, CB; Seitz, G.; Kiessling, M. La corticothérapie obscurcit le diagnostic de lymphome cérébral. *Acta Neuropathol.*1990,80, 629–634.
30. Barrantes-Freer, A. ; Engel, AS; Rodrijeguez-Villagra, OA ; Winkler, A.; Bergmann, M.; Mawrin, C.; Kuempfel, T.; Pellkofer, H.; Metz, I.; Bleckmann, A.; et coll. Drapeaux rouges diagnostiques : lymphome malin du SNC traité aux stéroïdes imitant la démyélinisation inflammatoire auto-immune. *Pathologie cérébrale.*2017,28, 225–233.
31. Alakeel, F. ; DePalma, L.; Wu, X. 205 Le défi du tissu nécrotique pour le bilan du lymphome. *Un m. J.Clin. Pathol.*2018,149, S87–S88.
32. Giannini, C. ; Dogan, A.; Salomuneo, DR CNS Lymphome: Une approche diagnostique pratique. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*2014,73, 478–494.
33. Mohile NA, DeAngelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncol* 2008; 10:223-8.
34. Karantanis D, O'Neill BP, Subramaniam RM. Contribution of F-18 FDG PET-CT in the detection of systemic spread of primary central nervous system lymphoma. *Clin Nucl Med* 2007;32:271-4.
35. Palmedo H, Urbach H, Bender H. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:164-8.
36. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Monden T. Diagnostic value of kinetic analysis using dynamic FDG PET in immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:78-86.
37. Roelcke U, Leenders KL. Positron emission tomography in patients with primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999;43:231-6.
38. Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43:237-9.
39. Paulus, W.; Jellinger, K.; Hallas, C.; Ott, G.; Müller-Hermelink, H.K. Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in primary cerebral lymphomas. *Neurology* 1993, 43, 1591–1593.
40. Deckert, M.; Hans, V.H.; Eis-Hübinger, A.M.; Prinz, M.; Schaller, C.; Van Roost, D.; Aguzzi, A.; Wiestler, O.D.; Deckert, M. Human herpes virus-8 is not associated with primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Acta Neuropathol.* 2001, 102, 489–495.
41. Montesinos-Rongen, M.; Besleaga, R.; Heinsohn, S.; Siebert, R.; Kabisch, H.; Wiestler, O.D.; Deckert, M. Absence of simian virus 40 DNA sequences in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Virchows Archiv* 2004, 444, 436–438.
42. Murray, J.; Morgello, S. Polyomaviruses and primary central nervous system lymphomas. *Neurology* 2004, 63, 1299–1301.
43. Ponzoni, M.; Berger, F.; Chassagne-Clement, C.; Tinguely, M.; Jouvét, A.; Ferreri, A.J.M.; Dell'Oro, S.; Terreni, M.R.; Doglioni, C.; Weis, J.; et al. Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *Br. J. Haematol.* 2007, 138, 316–323.
44. Makino, K.; Nakamura, H.; Shinjima, N.; Kuroda, J.-I.; Yano, S.; Mikami, Y.; Mukasa, A. BCL2 expression is associated with a poor prognosis independent of cellular origin in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *J. Neuro-Oncol.* 2018, 140, 115–121.
45. Hattab, E.M.; Martin, S.E.; Al-Khatib, S.M.; Kupsky, W.J.; Vance, G.H.; Stohler, R.A.; Czader, M.; Al-Abbadi, M.A. Most primary central nervous system diffuse large B-cell lymphomas occurring in

- immunocompetent individuals belong to the nongerminal center subtype: A retrospective analysis of 31 cases. *Mod. Pathol.* 2010, 23, 235–243.
46. Hans, C.P.; Weisenburger, D.D.; Greiner, T.C.; Gascoyne, R.D.; Delabie, J.; Ott, G.; Müller-Hermelink, H.K.; Campo, E.; Braziel, R.M.; Jaffe, E.S.; et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004, 103, 275–282.
47. Boudjerra N, pour le Groupe d'Etude Algérien des Lymphomes GEAL, *Épidémiologie des lymphomes, Fascicule de la Santé* 2005; 3 : 16-20.
48. Brunn, A.; Nagel, I.; Montesinos-Rongen, M.; Klapper, W.; Vater, I.; Paulus, W.; Hans, V.; Blümcke, I.; Weis, J.; Siebert, R.; et al. Frequent triple-hit expression of MYC, BCL2, and BCL6 in primary lymphoma of the central nervous system and absence of a favorable MYC^{low}BCL2^{low} subgroup may underlie the inferior prognosis as compared to systemic diffuse large B cell lymphomas. *Acta Neuropathol.* 2013, 126, 603–605.
49. Camilleri-Broët, S.; Crinière, E.; Broët, P.; Delwail, V.; Mokhtari, K.; Moreau, A.; Kujas, M.; Raphaël, M.; Iraqi, W.; Sautès-Fridman, C.; et al. A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: Analysis of 83 cases. *Blood* 2005, 107, 190–196.
50. Gill, K.Z.; Iwamoto, F.; Allen, A.; Hoehn, D.; Murty, V.V.; Alobeid, B.; Bhagat, G. MYC Protein Expression in Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System. *PLoS ONE* 2014, 9, e114398.
51. Boudjerra N. Caractéristiques des lymphomes de l'adulte en Algérie sur une période de 6 ans (2007-2012). Etude sur 2915 cas. 5èmes journées du groupe GEAL 2013.
52. S.Hamdi. Approche épidémiologique des Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) extraganglionnaires en algérie (période 2009-2013).
53. Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;**24**:4570-4.
54. Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology* 2004;**62**:451-6.
55. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;**18**:3144-50.
56. Bessell EM, Graus F, Lopez-Guillermo A. CHOD/BVAM regimen plus radiotherapy in patients with primary CNS non-Hodgkin's lymphoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**50**:457-64.
57. Harder H, Holtel H, Bromberg JE. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004; 62:544-7.
58. Fliessbach K, Helmstaedter C, Urbach H. Neuropsychological outcome after chemotherapy for primary CNS lymphoma: a prospective study. *Neurology* 2005;**64**:1184-8.
59. Rollins KE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Corboy JR, Damek DM, Filley CM. Lymphomatosis cerebri as a cause of white matter dementia. *Hum Pathol* 2005;**36**:282-90.
60. Correa DD, Maron L, Harder H. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol* 2007;**18**:1145-51.

61. Sharathkumar, B.; Jon, D.W. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, 132, 1830–1834.
62. Rubenstein, J.L.; Fridlyand, J.; Shen, A.; Aldape, K.; Ginzinger, D.; Batchelor, T.; Treseler, P.; Berger, M.; McDermott, M.; Prados, M.; et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood* 2006, 107, 3716–3723.
63. Montesinos-Rongen, M.; Godlewska, E.; Brunn, A.; Wiestler, O.D.; Siebert, R.; Deckert, M. Activating L265P mutations of the MYD88 gene are common in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol.* 2011, 122, 791–792.
64. Schwindt, H.; Vater, I.; Kreuz, M.; Montesinos-Rongen, M.; Brunn, A.; Richter, J.; Gesk, S.; Ammerpohl, O.; Wiestler, O.D.; Hasenclever, D.; et al. Chromosomal imbalances and partial uniparental disomies in primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 2009, 23, 1875–1884.
65. Ngo, V.N.; Young, R.M.; Schmitz, R.; Jhavar, S.; Xiao, W.; Lim, K.-H.; Kohlhammer, H.; Xu, W.; Yang, Y.; Zhao, H.; et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 2011, 470, 115–119.
66. Blay JY, Conroy T, Chevreau C. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol* 1998 ;16 : 864-71.
67. Ferreri AJ, Reni M, Zucca E, Cavalli F. Primary CNS lymphomas prognosis. *J Clin Oncol* 2007 ;25 :4322-4.
68. Ghesquières H, Sunyach MP, Drouet Y. Long-Term Follow-Up of 132 Immunocompetent Primary Central Nervous System Lymphomas Treated at Leon Berard Cancer Centre : Proposition of a New Prognostic Model [abstract]. *Blood* 2007 ;110 : A521.
69. Ferreri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E (1996) Importance de la stadification complète dans le lymphome non hodgkinien se présentant comme une lésion de masse cérébrale. *Cancer* 77(5) : 827-833.
70. Weller, M., Martus, P., Roth, P., Thiel, E., Korfel, A. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro-oncol.* 2012; 14: 1481-1484
71. Wang, C., Carnevale, J., Rubenstein, J.L. Progress in central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2014; 166: 311-325.
72. Hoang-Huan, K., Bessell, E., Bromberg, J., Hottinger, A.F., Preusser, M., Rudà, R. et al. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol.* 2015; 16:e322-332.
73. Rubenstein, J.L., Fridlyand, J., Abrey, L., Shen, A., Karch, J., Wang, E. et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1350-1356.
74. Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher JM, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;32 :63-9.
75. randomisé de phase 3. *Lancet Oncol* 11(11): 1036-1047. Ervin T, Canellos GP (1990) Traitement réussi du lymphome primaire récurrent du système nerveux central avec du méthotrexate à haute dose. *Cancer* 45(7): 1556-1557.
76. Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, et al. (1998) Méthotrexate à haute dose pour le traitement des lymphomes cérébraux primaires : analyse de la survie et de la toxicité neurologique tardive dans une série rétrospective. *J Clin Oncol* 16(3): 864-871.

- 77.Skarin AT, Zuckerman KS, Pitman SW, Rosenthal DS, Moloney W, et al. (1977) Méthotrexate à haute dose avec de l'acide folinique dans le traitement du lymphome non hodgkinien avancé, y compris l'implication du SNC. *Sang* 50(6) : 1039-1047.
- 78.Lippens RJ, Winograd B (1988) Niveaux de concentration de méthotrexate dans le liquide céphalo-rachidien lors de perfusions de méthotrexate à forte dose : une prédiction peu fiable. *Pediatr Hematol Oncol* 5(2): 115-124.
- 79.Korfel A, Weller M, Martus P, Roth P, Klasen HA, et al. (2012) Impact pronostique de la dissémination méningée dans le lymphome primaire du SNC (PCNSL) : expérience de l'essai G-PCNSL-SG1. *Ann Oncol* 23(9): 2374-2380.
- 80.Wieduwilt MJ, Valles F, Issa S, Behler CM, Hwang J, et al. (2012) Immunochimiothérapie avec consolidation intensive pour le lymphome primaire du SNC : une étude pilote et une évaluation pronostique par IRM pondérée en diffusion. *Clin Cancer Res* 18(4) : 1146-1155.
- 81.Glantz MJ, Cole BF, Recht L, Akerley W, Mills P, et al. (1998) Méthotrexate intraveineux à haute dose pour les patients atteints d'un cancer leptoméningé non leucémique : la chimiothérapie intrathécale est-elle nécessaire ? *J Clin Oncol* 16(4) : 1561-1567.
- 82.Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, et al. (2003) Traitement du lymphome primaire du SNC avec le méthotrexate et la radiothérapie différée : un rapport de NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21(6) : 1044-1049.
- 83.Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, Küker W, et al. (2002) Groupe de travail sur la neuro-oncologie de la Société allemande du cancer Essai multicentrique NOA-03 sur le méthotrexate à dose élevée à agent unique pour le lymphome primaire du système nerveux central. *Ann Neurol* 51(2): 247-252.
- 84.Lignes directrices du NCCN et 2015 du NCCN.
- 85.Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, et al. (2003) Méthotrexate intensif et cytarabine suivis d'une chimiothérapie à haute dose avec sauvetage de cellules souches autologues chez des patients atteints d'un lymphome primaire du SNC nouvellement diagnostiqué : une analyse en intention de traiter. *J Clin Oncol* 21(22) : 4151-4156.
86. Rubenstein, J.L., Combs, D., Rosenberg, J., Levy, A., McDermott, M., Damon, L. et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomenigeal compartment. *Blood*. 2003; 101: 466-468.
87. Batchelor, T.T., Grossman, S.A., Mikkelsen, T., Ye, X., Desideri, S., Lesser, G.J. Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2011; 76: 929-930.
- 88.DeAngelis, L.M., Seiferheld, W., Schold, S.C., Fisher, B., Schultz, C.J.; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4643-4648.
- 89.Ferreri, A.J., Dell'Oro, S., Foppoli, M., Bernardi, M., Brandes, A.A., Tosoni, A. et al. MATILDE regimen followed by radiotherapy is an active strategy against primary CNS lymphomas. *Neurology*. 2006;66:1435-1438.
- 90.Ferreri, A.J., Ciceri, F., Brandes, A.A., Montanari, M., Balzarotti, M., Spina, M. et al. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. *Neurology*. 2014;82:1370-1373.
- 91.Plotkin, S.R., Betensky, R.A., Hochberg, F.H., Grossman, S.A., Lesser, G.J., Nabors, L.B. et al. treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin cancer Res*. 2004; 10:5643-5646.

92. Rubenstein, J.L., Li, J., Chen, L., Advani, R., Drappatz, J., Gerstner, E. et al. Multicenter phase 1 trial of intraventricular immunochemotherapy in recurrent CNS lymphoma. *Blood*. 2013; 121: 745-751.
93. Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, Finke J, Illerhaus G (2012) Pronostic après une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe autologue de cellules souches comme traitement de première intention dans le lymphome primaire du SNC - une étude de suivi à long terme. *Ann Oncol* 23(10) : 2670-2675.
94. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hunenel M, Möhle R, et al. (2013) Étude de phase II sur la chimiothérapie dirigée vers le système nerveux central (SNC), y compris la chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues pour la rechute du SNC de lymphomes agressifs. *Haematologica* 98(3) : 364-370.
95. Kadoch, C., Li, J., Wong, V.S., Chen, L., Cha, S., Munster, P.N. et al. Complement activation and intraventricular rituximab distribution in recurrent central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2013; 20: 1029-1041.
96. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung SH, Nakashima MO, et al. Chimiothérapie et immunothérapie intensives chez les patients atteints d'un lymphome primaire du SNC nouvellement diagnostiqué: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 31(25) : 3061-3068.
97. Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, et al. (2004) Traitement du lymphome du système nerveux central en rechute avec du méthotrexate à haute dose. *Clin Cancer Res* 10(17) : 5643.
98. Mappa S, Marturano E, Licata G, Frezzato M, Frungillo N, et al. (2013) Chimioimmunothérapie de sauvetage avec rituximab, ifosfamide et étoposide (régime R-IE) chez les patients atteints d'un lymphome primaire du SNC en rechute ou réfractaires à une chimiothérapie à base de méthotrexate à forte dose. *Hematol Oncol* 31(3) : 143-150.
99. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, Cassoux N, Levy V, et al. (2001) Résultats d'une chimiothérapie intensive suivie d'un sauvetage de cellules souches hématopoïétiques chez 22 patients atteints d'un lymphome primaire réfractaire ou récurrent du SNC ou d'un lymphome intraoculaire. *J Clin Oncol* 19(3) : 742-749.
100. Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, Hochberg FH, Batchelor TT, et al. (2005) Résultats de l'irradiation du cerveau entier comme sauvetage de l'échec du méthotrexate chez les patients immunocompétents atteints d'un lymphome primaire du SNC. *J Clin Oncol* 23(7) : 1507.
101. Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J (1998) Survie à long terme dans le lymphome primaire du SNC. *J Clin Oncol* 16(3): 859-863.
102. Korfel, A., Elter, T., Thiel, E., Hanel, M., Mohle, R., Schroers, R. et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013; 98:364-370.
103. Korfel, A., Schlegel, U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:317-327.
104. Rubenstein, J.L., His, E.D., Johnson, J.L., Jung, S.H., Nakashima, M.O., Grant, B. et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3061-3068.
105. Bower, K.; Shah, N. Lymphome de Burkitt du SNC primaire : étude de cas d'un patient de 55 ans atteint de paralysie cérébrale. *Case Rep. Oncol. Méd.* 2018,2018, 1-7.
106. Pesin, N. ; Lam, C. ; Margolin, E. Lymphome de Burkitt du système nerveux central se présentant comme un syndrome atypique de Guillain-Barré. *Pouvez. J. Neurol. Sci.* 2019,47, 145-147.

107. Kobayashi, H. ; Sano, T. ; II, K. ; Hizawa, K. ; Li, K. Lymphome primaire de type Burkitt du système nerveux central. *Acta Neuropathol.*1984,64, 12–14.
108. Leucci, E. ; Cocco, M. ; Onnis, A. ; De Falco, G. ; Van Cleef, P. ; Bellan, C. ; Van Rijk, A. ; Nyagol, J. ; Byakika, B.; Lazzi, S.; et coll. Cas de lymphome de Burkitt classique à translocation MYC négative : un mécanisme pathogénique alternatif impliquant la dérégulation des miARN.*J. Pathol.*2008,216, 440–450.
109. Kretzmer, H. ; Projet, IM-S.; Bernhart, SH; Wang, W.; Haake, A.; Weniger, MA; Bergmann, AK ; Betts, MJ; Carrillo-De-Santa- Pau, E.; Doose, G.; et coll. L'analyse du méthylome de l'ADN dans les lymphomes de Burkitt et folliculaires identifie les régions différentiellement méthylées liées à la mutation somatique et au contrôle transcriptionnel.*Nat. Genet.* 2015,47, 1316–1325.
110. Projet, TIM-S. ; Richter, J.; Schlesner, M.; Hoffmann, S.; Kreuz, M.; Leich, E.; Burkhardt, B.; Rosolowski, M.; Ammerpohl, O.; Wagener, R.; et coll. Mutation récurrente du gène ID3 dans le lymphome de Burkitt identifiée par séquençage intégré du génome, de l'exome et du transcriptome.*Nat. Genet.*2012,44, 1316–1320.
111. Wagener, R. ; Aukema, SM; Schlesner, M.; Haake, A.; Burkhardt, B.; Claviez, A.; Drexler, HG; Hummel, M.; Kreuz, M.; Loeffler, M.; et coll. Le gène PCBP1 codant pour la protéine i de liaison poly(rc) est muté de manière récurrente dans le lymphome de Burkitt.*Gènes Chromosome. Cancer*2015,54, 555–564.
112. Jahnke, K.; Korfel, A.; O'Neill, BP; Blay, J.-Y. ; Abrey, LE; Martus, P.; Poortmans, PMP ; Shenkier, TN ; Batchelor, TT ; Neuwelt, EA; et coll. Étude internationale sur le lymphome primitif du système nerveux central de bas grade.*Ann. Neurol.*2006,59, 755–762.
113. Papanicolau-Sengos, A. ; Wang-Rodriguez, J.; Wang, H.-Y.; Lee, RR; Wong, A.; Hansen, LA ; Mahooti, S.; Rashidi, HH Cas rare d'un lymphome à cellules B de bas grade du système nerveux central non dural et revue de la littérature.*Int. J.Clin. Exp. Pathol.*2012,5, 89–95.
114. Nomani, L. ; Cotta, CV ; Hsi, ED ; A Ferry, J.; Cook, JR Le lymphome de la zone marginale extranodale du système nerveux central comprend des cas à base parenchymateuse avec des caractéristiques caractéristiques.*Un m. J.Clin. Pathol.*2020, 154, 124–132.
115. Tréon, SP ; Xu, L.; Yang, G.; Zhou, Y.; Liu, X.; Cao, Y.; Sheehy, P.; Manning, RJ; Patterson, CJ; Tripsas, C.; et coll. Mutation somatique MYD88 L265P dans la macroglobulinémie de Waldenström.*N. Engl. J. Med.*2012,367, 826–833.
116. Swerdlow, SH; Kuzu, je.; Dogan, A.; Dirnhofer, S.; Chan, JKC; Sander, B.; Ott, G.; Xerri, L.; Quintanilla-Martinez, L.; Campo, E. Les nombreux visages des lymphomes à petites cellules B avec différenciation plasmocytaire et la contribution des tests MYD88.*Archives Virchows*2016,468, 259–275.
117. Bessel, E.M., Lopez-Guillermo, A., Villa, S. . Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: An analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 231-236.
118. Morris, P.G., Correa, D.D., Yohalom, J., Raizer, J.J., Schiff, D., Grant, B. et al. Rituxiab, Methotrexate, Procarbazine, and Vincristine followed by consolidation reduced-dose whole brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31:3971-3979.
119. Thiel, E., Korfel, A., Martus, P., Kanz, L., Griesinger, F., Rauch, M. et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1036-1047.

120. Abrey, L.E., Moskowitz, C.H., Mason, W.P., Crump, M., Stewart, D., Forsyth, P. et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intend-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4151-4156.
121. Soussain, C., Hoang-Xuan, K., Taillandier, L., Fourme, E., Choquet, S., Witz, F. et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphome : Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008; 26, 2512-2518.
122. Illerhaus, G., Muller, F., Feurhake, F., Schafer, A.O., Ostertag, C. Finke, J. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as front-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica.* 2008; 93:147-148.
123. Schorb, E., Kasenda, B., Atta, J., Kaun, S., Morgner, A., Hess, G. et al. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation. *Haematologica.* 2013; 98: 765-770.
124. Omuro, A., Correa, D.D., DeAngelis, L.M., Moskowitz, C.H., Matasar, M.J., Kaley, T.J. et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015; 125: 1403-1410.
125. Barajas RF, Politi LS, Anzalone N, Schöder H, Fox CP, Boxerman JL, et al. Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). *Neuro-Oncol.* 9 févr 2021;noab020.
126. Bertaux M, Houillier C, Edeline V, Habert M-O, Mokhtari K, Giron A, et al. Use of FDG-PET/CT for systemic assessment of suspected primary central nervous system lymphoma: a LOC study. *J Neurooncol.* 2020;148:343-52.
127. Suh CH, Kim HS, Park JE, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Primary Central Nervous System Lymphoma: Diagnostic Yield of Whole-Body CT and FDG PET/CT for Initial Systemic Imaging. *Radiology.* 2019;292:440-6.
128. Park HY, Suh CH, Huang RY, Guenette JP, Kim HS. Diagnostic Yield of Body CT and Whole-Body FDG PET/CT for Initial Systemic Staging in Patients With Suspected Primary CNS Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216:1172-82.
129. Gupta T, Manjali JJ, Kannan S, Purandare N, Rangarajan V. Diagnostic Performance of Pretreatment 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With or Without Computed Tomography in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma: Updated Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* avr 2021;S2152265021001130.
130. Louis E, Camilleri-Broët S, Crinière E, Hoang-Xuan K. Lymphomes intracrâniens du sujet immunocompétent. *EMC-Neurologie.* 2005 ;2(2) : 204-22.
131. Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K. Prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central. *Rev Neurol.* 2011 ;167 :72-8.
132. Angioi-Duprez K, Taillandier L, Gérin M, Berrod J-P, George J-L, Maalouf T. L'atteinte oculaire au cours des lymphomes primitifs du système nerveux central. *J Fr Ophtalmol.* 2002;(25)2:147-53.
133. Cazorla A, Polivka M. *Pratique Neurologique -FMC.* 2014 ;5:78-81.
134. David NL, Hiroko O, Otmar DW, Webster KC, Peter CB, Anne J et al. The 2007 WHO Classification of tumors of Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007 ;114(2):97-109.

135. Camilo A et al. *Mémento de Pathologie*. Volume 4. Paris : Vernazobres-Grego; 2014. 368p.
136. Correa DD, DeAngelis LM, ShiW. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004;**62**: 548-55.
137. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study93-10. *J Clin Oncol* 2002;**20**:4643-8.
138. Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**:419-25.

Abstract

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) ont longtemps pâti de leur rareté, limitant leur connaissance biologique et les possibilités d'études thérapeutiques prospectives comparatives. Une amélioration significative de la survie a été observée lorsque la radiothérapie, classiquement utilisée, a été précédée d'une chimiothérapie comportant du méthotrexate (MTX) à haute dose, en faisant passer la médiane de survie de 16 mois avec la radiothérapie seule, à 35-45 mois avec les traitements mixtes, au prix d'un risque de toxicité neurologique particulièrement élevé chez les personnes de plus de 60 ans. À partir de là, et au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont essayé d'améliorer les résultats thérapeutiques tout en tentant de diminuer la toxicité sur le système nerveux central. Si le traitement optimal n'est pas encore établi, ces études, pour la plupart rétrospectives, permettent cependant de mieux cerner les questions thérapeutiques, voire d'y apporter des éléments de réponse. Des controverses persistent. Le rôle des anticorps monoclonaux anti-CD20 reste à préciser ainsi que le rôle et les modalités optimales de la radiothérapie et de la chimiothérapie intensive. Les techniques d'imagerie récentes apportent des éléments contribuant à la discussion des diagnostics différentiels, sans pour autant permettre de s'affranchir d'un diagnostic histologique. L'évaluation de la réponse thérapeutique reste perfectible. Des études récentes de biologie ont permis d'amorcer la caractérisation biologique des LCP, voire d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. Les LCP survenant dans un contexte d'immunodépression sont très rares et deviennent exceptionnels en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ils sont bien caractérisés quant à leur aspect clinique et biologique, avec un rôle majeur du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans leur lymphomagenèse. Leur traitement dépend essentiellement de la raison de l'immunodépression et de son degré. Dans la mesure du possible, les traitements proposés se rapprochent de ceux proposés aux patients immunocompétents.

Mots clés : lymphome primitif du système nerveux central, traitement, biologie, imagerie, immunocompétent, immunodéprimé

Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) in immunocompetent patients have long suffered from their rarity. Biological studies as well as initiation of comparative prospective therapeutic studies have been delayed in this population. A significant improvement in survival was observed when radiotherapy was preceded by chemotherapy with high dose methotrexate (MTX). Median survival improved from 16 months, with radiotherapy alone, to 35-45 months with combined treatments, at the cost of a risk of neurological toxicity especially common among people over the age of 60. From then, many studies have attempted to improve outcomes while reducing the toxicity on the central nervous system. If the optimal treatment is not yet established, these studies, mostly retrospective, provide a better understanding of the therapeutic issues to be addressed. Controversies regarding the impact of monoclonal anti-CD 20 antibodies as well as the role and the best modalities of radiotherapy remain and intensive chemotherapy.

The latest imaging techniques provide useful elements to rule out differential diagnosis, but histological diagnosis remains mandatory. The evaluation of therapeutic response needs to be improved. Recent biological studies initiated the biological characterization of PCNSL and potential therapeutic targets are identified. Target therapies used in systemic non-Hodgkin's lymphomas have to be tested in PCNSL. PCNSL occurring in the context of immunosuppression are increasingly rare, especially in human immunodeficiency virus (HIV) infected population. They are well characterized in terms of clinical and biological aspects. Epstein-Barr virus (EBV) plays a major role in their lymphomagenesis. Treatment depends mainly on the underlying cause and degree of immunodepression. Whenever possible, similar treatments to those used in immunocompetent PCNSL patients will be offered to immunocompromised patients.

Key words: primary CNS lymphoma, treatment, biology, imaging, immunocompetent, immunocompromised