



HAL
open science

**Lymphomes cérébraux primitifs de l'adulte
immunocompétent : critères pronostiques à propos d'une
série rétrospective de 31 patients traités de manière
homogène**

Marcel Bindler

► **To cite this version:**

Marcel Bindler. Lymphomes cérébraux primitifs de l'adulte immunocompétent : critères pronostiques à propos d'une série rétrospective de 31 patients traités de manière homogène. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01739132

HAL Id: hal-01739132

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739132v1>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Double

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

par

Marcel BINDLER

le 14 novembre 2002.

TITRE

Lymphomes cérébraux primitifs de l'adulte immunocompétent.
Critères pronostiques.

A propos d'une série rétrospective de 31 patients traités de manière homogène.

Examineurs de la thèse :

Monsieur Michel WEBER	Professeur	Président
Monsieur Pierre LEDERLIN	Professeur	Juge
Monsieur Thierry CONROY	Professeur	Juge
Monsieur René ANXIONNAT	Docteur en Médecine	Juge
Monsieur Luc TAILLANDIER	Docteur en Médecine	Juge



THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine générale

par

Marcel BINDLER

le 14 novembre 2002.

TITRE

Lymphomes cérébraux primitifs de l'adulte immunocompétent.

Critères pronostiques.

A propos d'une série rétrospective de 31 patients traités de manière homogène.

Examineurs de la thèse :

Monsieur Michel WEBER	Professeur	Président
Monsieur Pierre LEDERLIN	Professeur	Juge
Monsieur Thierry CONROY	Professeur	Juge
Monsieur René ANXIONNAT	Docteur en Médecine	Juge
Monsieur Luc TAILLANDIER	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

du 2^{ème} Cycle :

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

du 3^{ème} Cycle :

Mr le Professeur Henry COUDANE

de la Vie Facultaire :

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ- Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN- Etienne LEGAIT- Jean LOCHARD -René HERBEUVAL -Gabriel FAIVRE
Jean- Marie FOLIGUET- Guy RAUBER -Paul SADOUL -Raoul SENAULT- Pierre ARNOULD
Roger BENICHOUX -Marcel RIBON -Jacques LACOSTE -Jean BEUREY -Jean SOMMELET
Pierre HARTEMANN -Emile de LAVERGNE -Augusta TREHEUX -Michel MANCIAUX -Paul GUILLEMIN
Pierre PAYSANT -Jean-Claude BURDIN -Claude CHARDOT -Jean-Bernard DUREUX -Jean DUHEILLE
Jean-Pierre GRILLIAT -Pierre LAMY -Jean-Marie GILGENKRANTZ -Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE -Robert FRISCH -Michel PIERSON -Jacques ROBERT -Gerard DEBRY - Georges GRIGNON
Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN
Jean PREVOT- Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET- Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE
Michel BOULANGER - Michel DUC - Claude HURIET- Pierre LANDES - Alain LARCAN - Gerard VAILLANT
Daniel ANTHOINE- Pierre GAUCHER- René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ- Jacques LECLERE
Francine NABET - Jacques BORRELY - Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS- Pierre NABET
Marie - Claire LAXENAIRE -Adrien DUPREZ -Paul VERT

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND- Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES- Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et Histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et Cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ- Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD- Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : **BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE**

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et Médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND- Professeur Gilles KARCHER- Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et Imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL- Professeur Luc PICARD- Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON- Professeur Serge BRACARD- Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et Biologie cellulaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUEANT- Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE- Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL- Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : **MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE**

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON- Professeur Thierry MAY- Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : **SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE**

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN- Professeur Serge BRIANCON

Professeur Francis GUILLEMIN- Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine Légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS- Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : **CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE)**

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT- Professeur Thomas LECOMPTE- Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN- Professeur Jean-François STOLZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; Radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN- Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY- Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE- Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section (*Génétique*)

Professeur Thierry JONVEAUX- Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE
ET THERAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN- Professeur Dan LONGROIS -Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul –Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henry LAMBERT- Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LEVY
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER- Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE- Professeur Gérard GAY- Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
REEDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER- Professeur Gérard Barroche- Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER- Professeur Jean-Claude MARCHAL- Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET- Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTEO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL- Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT- Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE- Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCMUTZ- Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU- Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT- Professeur Yves JUILLIERE- Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU- Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX- Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; Hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER- Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN- Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MEDECINE INTERNE, GERIATRIE ET CHIRURGIE GENERALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine Interne*)

Professeur Michel THIBAUT- Professeur François PENIN- Professeur Denise MONNERET-VAUTRIN
Professeur Denis WAHL- Professeur Jean-Denis DE KORWIN KROKOWSKI- Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS- Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL- Professeur Laurent BRESSLER

**54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT , GYNECOLOGIE-
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET- Professeur Michel VIDAILHET- Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET- Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT- Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER- Professeur Jean-Louis BOUTROY- Professeur Philippe JUDLIN

Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN- Professeur Georges WERYHA- Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TETE eET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON- Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER- Professeur Jean-Luc GEORGES- Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-facial et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER- Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

27^{ème} Section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

PROFESSEUR ASSOCIE

Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Professeur Tan XIAODONG

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1^{ère} sous-section (*Anatomie*)

Docteur Bruno Grignon- Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT- Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI- Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON- Docteur Béatrice MARIE- Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS- Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT- Docteur Jean-Marie ESCANYE- Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL- Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT- Docteur Isabelle GASTIN- Docteur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT- Docteur Nicole LEMEAU se TALANCE- Docteur Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie- Virologie ; Hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY- Docteur Michèle WEBER- Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX- Docteur Alain LOZNIIEWSKI- Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA- Docteur Nelly CONTET-AUDOUNNEAU

46^{ème} Section : SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT- Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE
ET THERAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER- Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE- Docteur Marie-José ROYER-MORROT- Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : Développement ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAITRES DE CONFERENCE

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DEMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} Section : CHIMIE ORGANIQUE, MINERALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} Section : SCIENCES DU MEDICAMENT

Docteur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} Section : MECANIQUE, GENIE MECANIQUE ET GENIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

Docteur Marie-Odile PERRIN- Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS- Monsieur Jean-Louis GELLY- Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS- Monsieur Pierre TANKOSIC- Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} Section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ECOLOGIE

Madame Catherine MUSSE

68^{ème} Section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Georges GRIGNON- Professeur Michel PIERSON- Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN- Professeur Michel DUC- Professeur Michel WAYOFF- Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Claude HURIET- Professeur Hubert UFFHOLTZ- Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER- Professeur Claude CHARDOT- Professeur Adrien DUPREZ

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U. S. A.)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique de Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY(1982)
Centre de Médecine préventive, Houston (U. S. A.)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U. S. A.)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U. S. A.)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U. S. A.)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U. S. A.)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R. F. A.)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U. S. A.)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRASBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U. S. A.)
Professeur Durong Quang TRUONG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé de Hô Chi Minh-Ville (VIETNAM)*

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur Michel WEBER

Professeur de neurologie,

Chevalier de l'ordre des palmes académiques,

nous savons gré d'avoir bien voulu présider ce jury, de son aide à l'organisation de ce travail et de sa patience face à son délai de réalisation.

A nos maîtres et juges,

nous vous remercions d'avoir bien voulu témoigner de l'intérêt à ce travail et le juger,

Monsieur le professeur Pierre LEDERLIN,

Professeur de médecine interne,

à qui nous devons, de plus, d'avoir appris à rechercher une « petite rate » par la palpation,

Monsieur le professeur Thierry CONROY,

Professeur de cancérologie clinique,

Monsieur le docteur Xavier ANXIONNAT,

qui a de surcroît bien voulu réexaminer les clichés neuroradiologiques afin de déterminer les réponses tumorales aux différentes phases du traitement selon une analyse homogène,

Monsieur le docteur Luc TAILLANDIER,

sans lequel ce travail n'aurait pu être, ayant aussi bien voulu le diriger, nous aidant dans le choix du sujet, de ses buts, dans son organisation, tout en nous laissant disposer d'une grande liberté lors de sa réalisation.

A Monsieur le professeur Nicolas DELORME,

aux cotés duquel nous avons entrevu l'intérêt de la séméiologie, de l'intégration de ses données au sein du raisonnement diagnostique, physiopathologique et thérapeutique, ainsi que celui de la rigueur vers laquelle nous devons tendre.

Nous vous remercions de votre disponibilité, de votre attention et de nous avoir permis d'organiser la suite de notre apprentissage.

A Mes Parents ...

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières.

Avertissement.....	18
Introduction.....	18
Présentation de ce travail.....	18
Traitement statistique des données.....	18
Historique.....	19
Définition.....	19
Fréquences relatives.....	20
Etude du groupe de patients.....	21
Présentation des patients.....	21
Données démographiques.....	21
Antécédents.....	22
Manifestations cliniques initiales.....	24
Présentation clinique au moment de la consultation à l'hôpital neurologique.....	25
Données neuroradiologiques.....	27
Biologie des patients à l'admission.....	30
Données des examens anatomopathologiques des prélèvements biopsiques.....	33
Examens complémentaires.....	37
Délais, retards éventuels à la mise en route du traitement.....	39
Influence de la corticothérapie.....	42
Traitements.....	45
Protocole thérapeutique.....	45
Critères de réponse au traitement et indications pour un traitement de seconde ligne.....	46
Réponses aux traitements.....	46
Traitements chimiothérapeutiques ultérieurs.....	65
Réponses au traitement.....	65
Evolution de l'index de Karnofsky.....	67
Survie.....	69
Eléments initiaux et modalités évolutives.....	69
Eléments biologiques initiaux et tendance à la dissémination systémique.....	70
Atteinte périventriculaire et Gammopathie monoclonale.....	70
Atteinte périventriculaire et tendance à la dissémination.....	71
Atteinte périventriculaire et leucoencéphalopathie.....	72
Atteinte méningée et dissémination systémique.....	73
Atteinte oculaire et dissémination systémique.....	73
Toxicité du traitement chimiothérapeutique.....	73
Toxicité du traitement d'attaque.....	74
Toxicité du traitement d'entretien.....	78
Autres constatations.....	91
Observations.....	91
Facteurs prédictifs de réponse aux traitements et de survie.....	94
Critères prédictifs de la réponse au traitement d'attaque.....	94
Critères prédictifs de la réponse aux traitements d'attaque et d'entretien.....	115
Critères prédictifs de survie au-delà de cent semaines.....	128
Facteurs pronostiques de survie.....	145
Survie et sexe.....	145
Survie et âge.....	145
Survie et antécédents récents d'altération de l'état général.....	146
Survie et index de Karnofsky.....	146
Survie et présence de signe clinique d'hypertension intracrânienne.....	147
Survie et atteinte oculaire.....	147
Survie et corticothérapie.....	149
Survie et délais pré-thérapeutiques.....	152
Survie et éléments neuroradiologiques.....	153

Survie et données anatomopathologiques.....	155
Survie et éléments biologiques sanguins.....	156
Survie et données du LCR.....	157
Survie et traitement.....	159
Tableau récapitulatif des facteurs potentiellement pronostiques.....	164
Confrontation aux données de la littérature.....	165
Epidémiologie.....	165
Variabilité de l'incidence annuelle.....	165
Evolution de la maladie.....	166
Facteurs de prédisposition.....	167
Etat clinique à la présentation.....	170
Données des investigations neuroradiologiques.....	172
Difficultés du diagnostic.....	172
Sensibilité des examens neuroradiologiques.....	173
Localisations cérébrales des lésions.....	173
Aspects en TDM.....	174
Aspects en IRM.....	175
Aspects évolutifs.....	175
Autres techniques d'examen.....	176
Eléments ophtalmologiques.....	176
Examens biologiques.....	177
Examens anatomopathologiques.....	179
Délais.....	184
Localisations du LCP.....	184
Conduite à tenir préthérapeutique.....	185
Eléments devant faire suspecter un état d'immunodépression sous-jacent.....	186
Diagnostic différentiel.....	187
Histoire de la maladie.....	189
Traitements.....	189
Critères d'efficacité des traitements.....	189
Données des études comparant des groupes de patients de séries différentes provenant de la littérature.....	191
Soins palliatifs.....	191
Corticothérapie.....	192
Chirurgie.....	195
Radiothérapie.....	195
Médicaments antinéoplasiques.....	202
Rôle de la barrière hémato-encéphalique.....	202
Voies d'administration.....	204
Médicaments utilisés.....	204
Traitements combinés.....	211
Méthotrexate.....	211
CHOP.....	216
CHOD.....	218
M-CHOD.....	219
BVAM et CHOD /BVAM.....	220
MVBP.....	222
C 5 R.....	223
MACOP-B.....	224
PCV.....	226
VEPA.....	227
Chimiothérapies sans radiothérapie planifiée.....	228
Méthotrexate.....	229
Méthotrexate, procarbazine ou thiotepa, vincristine, et cytarabine.....	231
Méthotrexate, CCNU, procarbazine, méthylprednisolone, cytarabine.....	232
DEMOB.....	232
DHAP.....	232
M-BACOD.....	233
BOMES.....	233
MTV.....	234
LCP 94 M3 et EORTC.....	235

Chimiothérapie après rupture de la barrière hémato-encéphalique.....	236
Chimiothérapie d'intensification avec transplantation de moëlle osseuse autologue.....	242
Observations sur les traitements.....	243
Efficacité et complications thérapeutiques.....	243
Traitement de l'atteinte oculaire au cours du LCP.....	247
Réponses des autres localisations lymphomateuses.....	248
Modalités de récurrence.....	249
Traitement de la progression ou de la récurrence tumorale.....	250
Adaptations chez les sujets âgés.....	251
Traitement du LCP en cas d'immunodépression.....	251
La sensibilité au méthotrexate tend à se conserver au cours des récurrences.....	252
Chimiothérapie au long cours.....	253
Avenir.....	254
Toxicités des traitements.....	256
Toxicité aiguë.....	256
Toxicité neurologique.....	257
Toxicité neurologique aiguë.....	258
Toxicité neurologique sub-aiguë.....	259
Toxicité neurologique chronique.....	259
Neurotoxicité.....	260
Radionécrose.....	263
Leucoencéphalopathies.....	266
Maladies cérébro-vasculaires.....	274
Atrophie cérébrale.....	275
Myélopathies.....	275
Arachnoïdite.....	276
Plexopathies.....	276
Neuropathies radiques.....	277
Maladie thrombo-embolique.....	277
Facteurs pronostiques.....	280
Facteurs confondants.....	281
Facteurs de réponse aux traitements.....	282
Facteurs de survie.....	283
Observations provenant de notre étude.....	283
Facteurs liés au patient.....	284
Facteurs liés à la tumeur, Neuro- imagerie.....	289
Facteurs liés aux traitements.....	293
Combinaisons de facteurs.....	296
Facteurs potentiels.....	296
Etiopathogénie du LCP.....	297
Etiologies.....	297
Participations virales.....	297
Participations bactériennes.....	299
Etats prédisposants dysimmunitaires ou inflammatoires.....	300
Participations de cytokines.....	301
Participations de désordres génétiques et moléculaires.....	301
Histoire de la maladie.....	302
Rappels histologiques et embryologiques.....	302
Origines du lymphoblaste.....	303
Modalités de prolifération des lymphoblastes du LCP dans le SNC.....	308
Modalités de dissémination du LCP.....	309
Conclusions et perspectives.....	311
Références bibliographiques.....	316
Bibliographie.....	349
Annexe 1 : Echelle OMS de toxicité :.....	350
Annexe 2 : Index de Karnofsky et index OMS :.....	351
Glossaire.....	352



Avertissement.

Le terme basal ganglia a été traduit par celui de noyaux gris centraux. Bien que les deux termes ne recouvrent pas exactement les mêmes structures pour tous les auteurs (Dictionnaire de médecine Flammarion, Dictionnaire anglais-français des sciences médicales et paramédicales de W.J. Gladstone paru aux éditions Edisem Maloine) cette approximation est acceptable dans le cadre de ce travail.

Les références bibliographiques proviennent de la consultation de la banque de données « medline » recueillies à partir des termes « lymphome » et « tumeur cérébrale » sur la période s'étendant de janvier 1996 à juin 2000, des articles dont les apports nous ont semblé utiles cités en références dans ces revues, ainsi que de lectures personnelles dont les sujets ne correspondaient pas directement à ce thème mais contenant des éléments susceptibles de participer à son propos.

Introduction.

L'intérêt pour le LCP semble s'être accru ces dernières décennies du fait de plusieurs événements. Tout d'abord sa caractérisation nosologique et la mise à disposition de nouvelles techniques d'étude en particulier immunohistochimiques permettant de faciliter et d'affirmer le diagnostic. L'association de la maladie aux états d'immunodépression, eux-mêmes en augmentation du fait de l'extension des indications des greffes d'organes et des traitements immunosuppresseurs, mais aussi de la pandémie du Virus de l'Immunodéficiência Humaine. Ensuite de nombreux travaux montrant l'efficacité de protocoles chimiothérapeutiques, combinés ou non à la radiothérapie, stimulèrent la recherche dans cette voie. Enfin l'avènement de moyens d'imagerie neurologiques et neurochirurgicaux de plus en plus performants, facilitèrent le prélèvement biopsique et permirent l'affirmation diagnostique. Par ailleurs, l'efficacité du traitement du lymphome systémique s'est accompagnée d'une recrudescence des métastases cérébrales de cette maladie dont le traitement reste difficile, se heurtant à des problèmes pharmacocinétiques proches de ceux rencontrés dans le LCP, et renforçant la curiosité pour ce dernier.

Présentation de ce travail.

Le LCP est fatal lorsqu'il n'est pas traité, avec une médiane de survie de 1,5 à 3 mois (Lachance et al. 1994, 267). Alors que dans la classification d'Ann Arbor il est de stade I E, son traitement est très loin d'apporter des résultats comparables à celui de lymphomes d'autres localisations ayant un degré d'extension identique (75 à 100 % de survie à 2 ans après radiothérapie). Si la réponse du LCP à la radiothérapie et aux corticoïdes est fréquente, elle est souvent brève et les survies à long terme restent exceptionnelles.

La mise au point de protocoles chimio-radiothérapeutiques dans le LCP, efficaces en terme de survie, s'est accompagnée de l'apparition d'effets secondaires amputant une partie du bénéfice (survie et qualité de vie). Actuellement la recherche s'oriente non seulement vers la mise en place de traitements efficaces mais aussi vers leurs adaptations aux malades en tenant compte de facteurs pronostiques. Dans ce contexte, l'étude de ces derniers, concernant aussi bien l'efficacité thérapeutique que la survenue de toxicité, immédiate et à moyen terme (principalement la leucoencéphalopathie et les troubles cognitifs), est cruciale.

L'objet de ce travail est donc de rechercher des facteurs de réponse au traitement étudié (ceux de leucoencéphalopathie ne pouvant être qu'ébauchés compte tenu du faible effectif et du recul évolutif relativement court, eu égard au délai de survenue de cette complication). Pour ce faire, nous avons analysé rétrospectivement une série de 32 patients adultes « immunocompétents » dont la prise en charge s'est déroulée au service de neurologie du CHU de Nancy du 1^{er} août 1993 au 31 octobre 1999. L'étude étant close le 31 juillet 2000. Le traitement reposait sur une chimiothérapie première selon les protocoles LCP 94 M3 puis EORTC, et le recours à la radiothérapie en cas d'échec thérapeutique. Par ailleurs nous envisageons les difficultés posées par le LCP, aussi bien dans la prise en charge d'un patient qui en est atteint, que dans l'établissement de protocoles d'étude de celui-ci.

Traitement statistique des données.

Les données étaient évaluées en utilisant les tests statistiques suivants :

- les courbes de survies étaient établies par la méthode d'estimation du produit des moments de Kaplan-Meier.

- les données brutes par une analyse de variance univariée (et, en cas de différence significative, un test de Bonferroni), ou un test de Student.
 - les rapports par un test du Chi 2 ou de Fischer exact (dans les cas où un au moins des éléments du tableau de contingence était de valeur inférieure à 5).
- Nous verrons que dans certains cas le test de Bonferroni ne permet pas de rattacher les différences observées, cela est probablement dû au fait que ce test est considéré comme très conservateur par la plupart des auteurs, il est malheureusement le seul à notre disposition.
- une différence était estimée significative en cas de valeur de $p < 0,05$ (voir l'ouvrage de D. Schwartz, page 34).
- En l'absence de possibilité de mettre en évidence d'éventuelles liaisons entre les facteurs pronostiques par une analyse multivariée, nous n'étudierons pas l'intérêt pronostique de combinaisons de facteurs.

Historique.

La première reconnaissance de l'entité de la maladie est rapportée à Bailey en 1929. Celui-ci le nommait *sarcome à cellules périthéliales*, mettant l'accent sur la localisation particulière, mais inconstante et aspécifique, de la maladie. Il attribuait à Eberth (rapporté par Wager 1997, 454) la première description et rapportait un cas de F.B. Mallory que celui-ci décrivait comme semblable à un lymphome malin (relaté par Hochberg et Miller, 1988, 229).

Différents noms ont par la suite été attribués à la maladie, reflétant parfois l'origine supposée (lympho-épithéliale ou gliale) de la cellule néoplasique (rapportée par Mendenhall et al., 1983, 313), regroupant parfois d'autres entités nosologiques. Yuile en 1938 reconnaissait des caractéristiques communes avec les lymphomes systémiques, raison pour laquelle il l'appelait *sarcome réticulaire (primitif)* et spéculait qu'il survint à partir des cellules microgliales intrinsèques au cerveau (rapporté par Hochberg et Miller, 1988, 229). Cette analogie est confirmée en 1943 par Kinney (rapporté par Wager, 1997, 454). Benedec et Juba, cette même année, utilisent le terme de *microgliome*, cette orientation semble dans un premier temps confortée par Russel en 1948 lorsqu'il met en évidence la propriété commune d'affinité pour l'argent des cellules microgliales et tumorales. Puis se succèdent différentes appellations telles que *sarcome périvasculaire* (rapporté par Nelson et al., 1992, 331), celui-ci prenant en compte d'autres néoplasmes tels que le médulloblastome et d'autres tumeurs neuro-ectodermiques primitives (Hochberg et Miller, 1988, 229), *réticuloendothéliose maligne*, *encéphalite réticulohistiocytaire*, *microgliomatose*, *sarcome à cellules réticulaires*, *sarcome du système réticuloendothélial* (rapportée par Mendenhall et al., 1983, 313), *sarcome immunoblastique* (rapporté par O'Neil et Illig, 1989, 342), *sarcome histiocytaire* (rapportée par Monjour, 1992, 318) ou encore *encéphalite granulomateuse atypique*.

L'avènement de la classification de Rappaport des lymphomes sera un élément important vers la reconnaissance de la filiation de la maladie. En 1974, Henry et al. (213) comparent 83 cas de réticulosarcomes à 11 712 lymphomes systémiques, constatent leur identité morphologique (rapporté par Vergier et al., 1990, 451), et proposent le terme de *lymphome malin du SNC* (rapporté par Canaple et al., 1996, 80).

Ces faits ont été confortés depuis par les progrès des techniques biologiques. En 1978 Varadachari et al. démontrent l'origine B d'un cas de LCP par l'utilisation des marqueurs de surface. L'origine lymphomateuse a depuis été confirmée par de nombreuses études en immunohistochimie comme en microscopie électronique et en biologie moléculaire.

Définition.

Pour Rosenthal et Green (1995, 394) le terme descriptif de lymphome cérébral comprend de nombreuses pathologies et entités cliniques distinctes : les lymphomes malins non hodgkiniens cérébraux primitifs (survenant chez des patients immunocompétents ou non), les LMNHs cérébraux secondaires, la maladie de Hodgkin cérébrale primitive ou secondaire, les lymphomes intraoculaires, le mycosis fongoïde, la granulomateuse lymphomatoïde et l'angioendothéliose maligne.

Le lymphome cérébral primitif (LCP) est un lymphome malin non hodgkinien limité à l'axe crano-spinal sans maladie systémique (Fine et Mayer 1993, 178). Pour Blay (1997, 56) les lymphomes malins non hodgkiniens cérébraux primitifs correspondent à des tumeurs lymphomateuses intraparenchymateuses cérébrales survenant chez des sujets sans antécédents de LMNH et ne présentant pas de localisations lymphomateuses en dehors du SNC, des méninges, du parenchyme cérébral ou de l'œil. Par extension la

dénomination de LCP s'applique, pour la plupart des auteurs, aux lymphomes primitifs du SNC même en l'absence d'atteinte cérébrale parenchymateuse en cas d'atteinte réduite à la moelle épinière, aux leptoméniges (lymphome leptoméningé primitif), et même au lymphome intraoculaire (compte tenu de la grande fréquence d'atteinte du reste du SNC au cours de la maladie et de l'origine embryologique commune des deux structures). Certains auteurs ajoutent une condition supplémentaire (dont peu tiennent actuellement compte) sous la forme d'un délai généralement de 2 (Mac Kintosh et al. , 1982, 298) ou de 6 mois (Letendre et al. , 1982, 283) durant lequel ne doit pas apparaître de manifestation systémique de la maladie.

Fréquences relatives.

Rares sont les auteurs rapportant un chiffre personnel concernant ces proportions. Cela est probablement dû au mode de recrutement des LCP qui se fait le plus souvent sur le symptôme neurologique par les neurologues ou les neurochirurgiens (comme pour la plupart des tumeurs cérébrales) alors que les lymphomes sont généralement pris en charge par les hématologues, même en cas de localisation métastatique cérébrale, compte tenu de sa survenue généralement tardive au cours de l'évolution de la maladie lymphomateuse systémique, alors que cette dernière est connue.

De plus, compte tenu de la possibilité de modifications de prévalence de la maladie, les taux peuvent varier au cours du temps. Enfin les modifications constantes des classifications (permettant notamment de séparer les réactions inflammatoires des vraies néoplasies, Bogdahn et al. , 1986, 60) apportent une raison supplémentaire de douter des chiffres les plus anciens.

LCP et lymphomes.

Le système nerveux central est un site inhabituel de présentation d'un lymphome, rapporté dans 0,2 à 2 % de tous les lymphomes (Henry et al. , 1974, 213), 0,7 % des lymphomes non hodgkiniens pour Cohen et al. (1986, 102), 5 à 10 % des LMNHs systémiques pour Morgello et al. en 1989 (321).

Le LCP représente 1,6 % des lymphomes extraganglionnaires non disséminés (Freeman cité par Erwin et Canellos, 1980, 166, Gonzales et Schuster-Uitterhoeve, 1983, 194). Ce taux est de 0,01 % pour Rosenthal et Green (, 394).

Les plus récents articles citant des taux de 1 à 2 % des LMNHs extra ganglionnaires (Reni et al. 1997, 386).

LCP et tumeurs cérébrales.

Pour De Angelis et al. (1990, 126) le LCP participe pour 0,85 à 1,5 % des tumeurs cérébrales, moins de 5 % pour Fine et Mayer (1993, 178).

Selon Bogdahn et al. (1986, 60), il représenterait 1 % des tumeurs cérébrales primitives. Dans la série de Gonzales et Schuster-Uitterhoeve (1983, 194) il représente 15 tumeurs sur 250 patients ayant été traités par eux (soit 6 %).

Pour Jiddane et al. (1986, 237) le LCP est plus fréquent que les métastases cérébrales d'un lymphome systémique (survenant dans 2 % des cas) et représenterait 0,5 à 1,5 % des tumeurs cérébrales. Ce taux est de 0,85 à 2 % selon O'Neil et Illig (1989, 342), Pollack et al. (1989, 371) citent une valeur supérieure de 3 %. Pour Chamberlain et Levin (1992 , 87) le LCP participe pour plus de 90 % de tous les lymphomes parenchymateux du SNC tandis que l'écrasante majorité des lymphomes leptoméningés provient de LMNHs métastatiques.

Les plus récents articles citant cependant des chiffres voisins, de 0,85 à 2 % des tumeurs cérébrales primitives (O'Neil et Wang, 1999, 346), à l'exception cependant des chiffres extrêmes de 6,6 à 15,4 % des tumeurs cérébrales primitives cités par Sugahara et al. en 1999 (429) ou de 5 % pour Blay et al. (1997, 56).

Etude du groupe de patients.

Présentation des patients.

La série présentée est constituée de 32 patients adultes immunocopétents, pris en charge au service de neurologie du CHU de Nancy entre le 1^{er} août 1994 et le 31 octobre 1999. Tous les patients ont bénéficié des protocoles LCP 94 M3 jusque fin 1997, puis EORTC à partir de 1998 en traitement de première ligne, sauf un décédé avant tout recours à la chimiothérapie autre que la corticothérapie. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de cellules malignes dans 30 cas (voir données anatomopathologiques). La collection des données par l'examen des dossiers s'est déroulée sur un an de juillet 1999 à juillet 2000, la dernière révision des dossiers à visée évolutive est close le 31 07 2000. Le recul évolutif est en moyenne de 136,5 +/- 71,26 semaines, (médiane de 126 semaines, extrêmes de 40 et 294 semaines).

Ce travail représente un exposé des données de cette série de malades, les descriptions et les détails pourront paraître fastidieux. Cependant si certains sont présentés sans pouvoir tirer de conclusion ils permettent souvent de mettre en lumière des éléments à prendre ultérieurement en compte aux fins d'études plus complètes et plus ciblées, sur des séries d'effectifs plus grands. Les répétitions permettent de rendre plus autonomes les différentes parties.

Données démographiques.

Origines géographiques.

Département d'origine	08	51	52	54	55	57	88
Nombre de patients	1	1	1	16	2	7	4

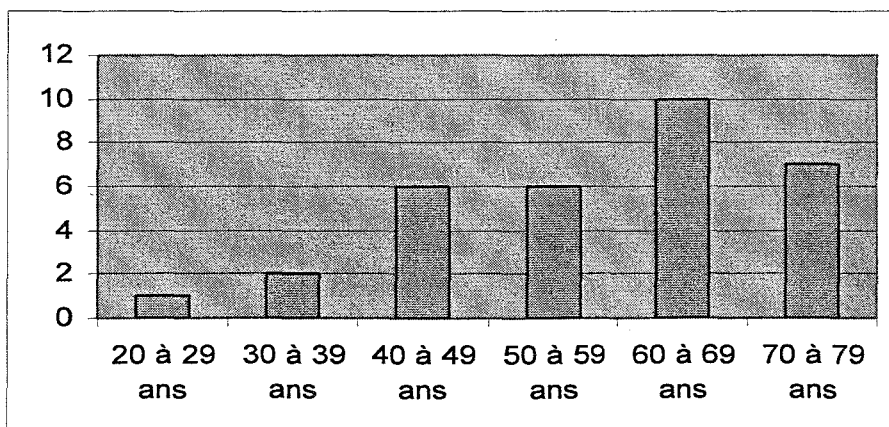
Sexe.

23 femmes, 9 hommes, sex-ratio : 0,39.

Age au moment du diagnostic.

Tranche d'âge	20 à 29 ans	30 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 à 69 ans	70 à 79 ans
Nombre de patients concernés	1	2	6	6	10	7
Pourcentage	3,13 %	6,25 %	18,75 %	18,75 %	31,25 %	21,88 %

La médiane des âges est de 60 ans, (extrêmes de 20 et 77 ans), la moyenne de 57,41 +/- 13,83 ans.

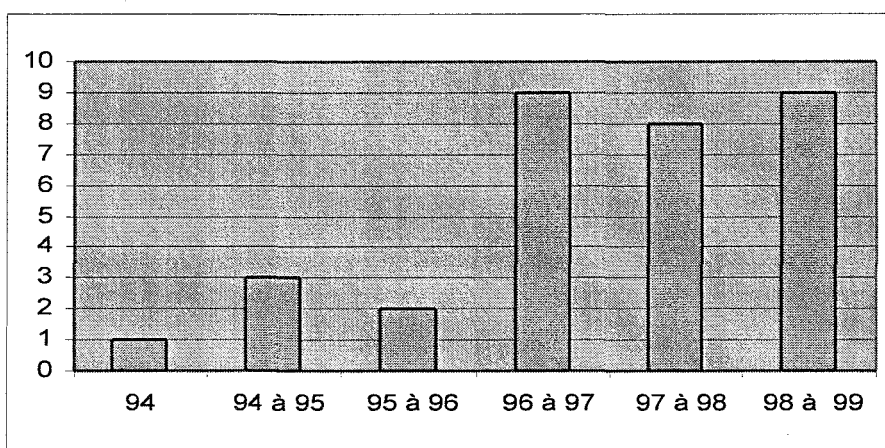


Incidence annuelle.

Les données de 1994 ne sont pas à prendre en compte car seuls les patients entrant dans le cadre des protocoles LCP 94 M3 et EORTC sont inclus. Le LCP 94 M3 a été instauré au CHU de Nancy au cours de l'année 1994 puis l'EORTC à partir de 1998. Si après 1994 tous les patients ayant un LCP ont bénéficié de ces protocoles, il est possible que certains, dont le diagnostic a été fait durant cette année, n'aient pas eu leur maladie traitée de cette manière et donc ne figurent pas dans cette série.

Périodes de recrutement	Du 01.08.94 au 31.10.94	Du 01.11.94 au 31.10.95	Du 01.11.95 au 31.10.96	Du 01.11.96 au 31.10.97	Du 01.11.97 au 31.10.98	Du 01.11.98 au 31.10.99
Nombre de patients	1	3	2	9	8	9

La figure ci-dessous illustre l'évolution du nombre de patients atteints d'un LCP au cours du temps.



Antécédents.

Antécédents carcinologiques personnels.

- une seule patiente (3,13 %) était atteinte d'un autre processus malin (en l'occurrence hématologique de type myéloïde) une thrombocytémie essentielle traitée par hydroxycarbamide.

Antécédents carcinologiques familiaux.

10 patients (31 %) sur les 32 de la série ont au moins 1 parent du premier degré ayant été atteint d'une tumeur maligne :

- 8 (25 %) ont eu un seul parent atteint :
 - deux patients ont chacun un père ou une mère atteint de leucémie (dont un à 52 ans).
 - une patiente a eu un père atteint d'un LMNH systémique à 73 ans.
 - un patient a eu un frère atteint d'un cancer bronchique à 60 ans.
 - une patiente a eu un père atteint d'une tumeur vésicale.
 - 2 patients ont eu un père atteint d'un cancer gastrique (dont un à 72 ans, l'autre ayant deux oncles paternels décédés de cancer, un d'origine bronchique et un de nature inconnue).
 - un patient a eu un père atteint d'un cancer de nature inconnue.
- 2 patients (6,25 %) ont eu deux parents au premier degré atteints :
 - une patiente, son père d'un cancer du testicule, sa mère d'un cancer ovarien ou intestinal à 83 ans.
 - un patient, sa mère d'un cancer ovarien et son père d'une tumeur hépatique.

- enfin la plus jeune patiente de notre série (20 ans au moment du diagnostic) a eu deux cousins atteints de néoplasies :
 - un cousin (branche maternelle) était en cours de traitement d'un LMNH systémique.
 - un cousin (branche paternelle) avait présenté un cancer gastrique à l'âge de 23 ans.

Antécédents dans les deux années précédentes et atteinte de l'état général.

Dans les deux années précédant le diagnostic :

- 13 patients (40,5 %) ont vu une modification de leur état :
 - 2 patients (6,25 %) présenteront des manifestations biologiques immunologiques :
 - un patient de 28 ans aurait eu une varicelle 20 mois avant le diagnostic et 1 mois avant le début des signes cliniques. Ce patient sera ultérieurement découvert porteur d'un anticorps anticoagulant circulant 8 mois avant le diagnostic (présence d'une Immunoglobuline G anticardiolipine à 58 GPL, absence d'Ig A et M).
 - un patient a présenté 6 mois avant le diagnostic une broncho-pneumopathie aiguë (pneumopathie interstitielle radiologique et cytolysé hépatique) et une anémie hémolytique auto-immune à agglutinines froides attribuées à une infection à mycoplasma pneumoniae (absence d'Ig M, Ig G à 1 / 2 560).
 - 2 patients (6,25 %) ont présenté des troubles neuro-psychiatriques :
 - une dépression sévère pour une patiente deux ans avant le diagnostic (à noter que cette patiente gardera des séquelles neurocognitives post chimiothérapiques importantes, avec signes radiologiques de leucoencéphalopathie dès l'évaluation suivant le premier traitement d'entretien).
 - des troubles mnésiques pour une autre (âgée de 60 ans) un an avant le diagnostic
 - 2 patientes ont présenté des manifestations neurologiques :
 - une patiente des rachialgies 10 mois avant le diagnostic, cette patiente verra apparaître ultérieurement un syndrome fébrile durant plusieurs mois et surtout rechutera en cours de traitement d'entretien sous la forme de rachialgies inflammatoires résistantes aux antalgiques usuels et sensibles aux corticoïdes et à la chimiothérapie, puis seront mises en évidence des cellules lymphomateuses dans le LCR.
 - une patiente a présenté dans le mois précédant l'hospitalisation initiale plusieurs épisodes de sensations de strictions thoraciques, associées à une dyspnée et des paresthésies des membres supérieurs prédominant à gauche. L'évolution verra apparaître en cours de traitement une atteinte leptoméningée de localisation spinale.
 - 2 patients (6,25 %) ont présenté des manifestations rhumatologiques :
 - un patient était suivi depuis un an pour pseudopolyarthrite rhizomélique avec une «bonne réponse au traitement », sans que l'on connaisse la nature de celui ci (corticothérapie ?).
 - une patiente souffrait depuis plusieurs années d'un rhumatisme inflammatoire la biopsie de glande salivaire au moment du diagnostic de LCP était en faveur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (grade 4 dans la classification de Chisholm, mais la recherche d'une monoclonalité lymphocytaire n'a pas été faite sur ces prélèvements).
 - une patiente âgée de 45 ans notait une aménorrhée récente (absence d'atteinte hypothalamo-hypophysaire en imagerie).
 - une patiente avait eu une infection urinaire 6 jours avant les premiers signes cliniques (sans anomalie hématologique).
 - 3 patients (9,4 %) avaient présenté des anomalies visuelles 2, 6 et 10 mois avant le diagnostic de LCP (nous reviendrons sur ces cas dans l'exposé de la présentation clinique).
- 9 patients (28 %) présentaient une « altération de leur état général » :
 - 4 patients une asthénie isolée depuis 1, 1, 4 et 6 mois.
 - 1 patient présentait une asthénie associée à une anorexie depuis 1 mois.
 - 1 patient présentait un amaigrissement depuis 8 mois.
 - 1 patient présentait une asthénie et une anorexie depuis 8 mois, un amaigrissement depuis 3 mois.
 - 2 patients étaient asthéniques et fébriles depuis 6 mois pour l'une (cette patiente avait été hospitalisée quelques mois avant pour rachialgies) et quelques mois pour l'autre (37,5° à 38°C pour ce dernier lors de l'hospitalisation initiale).

Antécédents personnels facteurs de risque d'une leucoencéphalopathie.

- 6 patients avaient des facteurs de risque de vasculopathie (elle-même facteur de risque de leucoencéphalopathie pour certains auteurs). 3 avaient une HTA depuis plus de 10 ans, 1 un tabagisme évalué à 50 paquets-années, 2 étaient atteints de diabète non insulino-dépendant. Aucune donnée sur l'état des complications vasculaires potentielles n'était disponible pour ces patients en début de prise en charge neuro-oncologique.
- Voir le paragraphe "toxicité du traitement".

Manifestations cliniques initiales.

Atteinte de l'état général.

- voir «antécédents dans les deux années précédentes », ces éléments étant à interpréter comme des signes « B » de lymphome.

Atteintes oculaires.

Ces éléments sont présentés dans la partie suivante.

Atteintes neurologiques.

- en dehors des cas où l'atteinte oculaire est révélatrice, les patients sont amenés à consulter pour un motif dans 17 cas (53 %) et deux motifs dans 15 cas (47 %). Dans ce second mode de présentation il existe souvent un premier élément progressif puis un autre d'apparition plus rapide voire brutale amenant à la consultation ou à l'hospitalisation.
- les modes de révélation se répartissent de la façon suivante :
 - 12 patients (37,5 %) présentent une monoparésie (8) ou une hémiparésie (4), dans un cas associée à des troubles sensitifs de l'hémicorps homolatéral.
 - 4 patients (12,5 %) présentent une paralysie faciale centrale.
 - 2 patients (6,25 %) présentent une aphasia d'apparition brutale dans un contexte d'hémiparésie plus progressive.
 - 1 patient présentera des dysesthésies d'un membre puis des troubles de la motricité fine de ce même membre.
 - 9 patients (28 %) présenteront une altération neuropsychiatrique :
 - 3 patients (66, 67 et 76 ans) présentent des troubles mnésiques dont un depuis 1 an.
 - 6 patients (19 %) un syndrome confusionnel.
 - 4 patients (12,5 %) ont présenté une crise comitiale ou présumée telle. Une patiente ayant probablement été victime d'une première crise 2 mois avant. Dans 2 cas cette crise était isolée. (Tous ces patients sauf un avaient au moment de l'examen d'autres signes neurologiques permanents et une a présenté une hémiparésie transitoire).
 - 7 patients (22 %) ont présenté des éléments d'hypertension intracrânienne, dont un en rapport avec un saignement intratumoral.
 - 2 patientes présentent une atteinte des nerfs crâniens : la première une atteinte du chiasma optique, l'autre une diplopie binoculaire prédominant à gauche par atteinte des IV et VI emes paires crâniennes.
 - 5 patients (15,6 %) ont des sensations vertigineuses en rapport avec un syndrome cérébelleux.

Présentation clinique au moment de la consultation à l'hôpital neurologique.

Statut de performance.

Seuls sont disponibles pour tous les patients les valeurs de l'index de Karnofsky (Annexe 2) avant chimiothérapie d'attaque (après corticothérapie pour beaucoup). L'index moyen est de 70 (écart-type de 20, médiane 60, mini 30, maxi 100). 19 patients (59,4 %) ont un indice de Karnofsky de 60 ou moins.

Atteinte oculaire.

- Sur 31 patients ayant été examinés lors d'une consultation spécialisée (une patiente ayant refusé l'examen initial) 8 (25,8 %) ont une atteinte ophtalmologique.
 - 6 (19,4 %) ont ou ont eu une atteinte ophtalmologique au moment du bilan initial.
 - Cette atteinte était révélatrice dans 3 cas :
 - un patient âgé de 60 ans présentait une uvéite postérieure gauche résistante aux corticoïdes locaux et par voie générale. Devant cet échec thérapeutique un TDM cérébral et des orbites est réalisé 6 mois après le diagnostic et 4 mois avant le début des signes neurologiques et s'avère normal.
 - une patiente âgée de 54 ans souffrait de myodésopsies et avait bénéficié d'une vitrectomie de l'œil droit 5 mois, puis de l'œil gauche 1 mois avant l'apparition des signes neurologiques (concluant dans un premier temps à un vitré dégénératif, le diagnostic de LCP fait à l'examen du prélèvement cérébral, le réexamen des lames confirmait l'atteinte lymphomateuse oculaire). Au moment de l'hospitalisation initiale en neurologie l'examen ophtalmologique (en cours de corticothérapie) ne retrouve pas de signe en faveur d'une atteinte oculaire, il en sera de même au cours de l'évolution ultérieure (Décès à 49 semaines du J0 du traitement d'attaque).
 - une patiente âgée de 51 ans présente une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une uvéite postérieure bilatérale attribuée à une rétinoblastose de birdshot, l'origine lymphomateuse ne sera établie que 2 mois plus tard (par biopsie vitréenne) lors du bilan étiologique d'une paralysie faciale droite.
 - Elle était découverte à l'occasion du bilan initial de LCP, en l'absence de doléances de la part des patients, dans 3 cas :
 - une patiente âgée de 76 ans avait une uvéite postérieure bilatérale avec tyndall vitréen à 3+.
 - un patient âgé de 61 ans avait une uvéite postérieure bilatérale sans foyer choroïdien.
 - une patiente âgée de 39 ans (atteinte de la motricité oculaire extrinsèque) avait une uvéite postérieure gauche.
 - 2 patients auront une atteinte ophtalmologique au cours du traitement chimiothérapique :
 - une patiente âgée de 75 ans présente une baisse progressive de l'acuité visuelle dans les semaines après l'apparition des signes neurologiques (sensations vertigineuses puis signes d'HIC). L'examen ophtalmologique mettra en évidence un tyndall vitréen bilatéral après la CE 3 (6 mois après le J0 de la CA, cet aspect ne pouvait pas selon l'ophtalmologiste être attribué de façon certaine à une atteinte lymphomateuse, il restait inchangé 5 mois après et il n'en était plus fait mention 10 mois après), celui-ci était associé à la « présence de quelques vaisseaux de shunt témoignant sans doute d'une occlusion veineuse survenue quelques mois avant, de façon asymptomatique, et confirmée en angiographie rétinienne ». Le rôle éventuel du LIO dans la survenue de cette occlusion veineuse n'est pas évoqué.
 - une patiente âgée de 53 ans a présenté une uvéite postérieure gauche après la CE 1. Malheureusement celle-ci n'a pas souhaité poursuivre le traitement chimiothérapique et l'atteinte cérébrale est réapparue 26 mois après le J0 de la CA. A ce moment la patiente est prise en charge dans un autre centre et les courriers ne font pas mention des informations fournies par l'examen ophtalmologique.
- L'atteinte oculaire était observée chez 2 hommes et 6 femmes, d'âges 39, 51, 53, 54, 60, 61, 75 et 76 ans, en moyenne 58,6 ans (âge médian de 57 ans). L'âge moyen dans le groupe avec atteinte

oculaire est de 58,62 +/- 12,39 ans et de 58,32 +/- 12,66 ans dans le groupe sans atteinte oculaire. Le test t de Student ne montre pas de différence d'âge entre les deux groupes. (l'intervalle de confiance à 95 % de la différence est -10,34 à 10,95, $t = 0,059$ avec 28 degrés de liberté, $p = 0,953$).

Troubles de la vigilance.

- les troubles de la conscience sont présents chez 6 patients (18,75 %), allant de la simple somnolence à un état d'obnubilation épisodique. Ils sont associés dans 4 cas à des signes d'hypertension intracrânienne dont 2 cas associés aussi à des signes neuro-psychiatriques.

Signes en faveur d'une hypertension intracrânienne.

- 14 patients (44 %) présentent des signes d'hypertension intracrânienne, pour 7 d'entre eux ceux-ci se limitant à des céphalées, pour les 7 autres le tableau est plus complet, s'y ajoutant les vomissements typiquement matinaux et / ou en jet. 6 patients présentent l'association troubles de la vigilance et hypertension intracrânienne. Pour une patiente cela conduira à la pose en urgence d'une valve de dérivation du LCR.

Signes neuropsychiatriques.

- Les valeurs du MMS initial sont disponibles pour 10 patients (11, 20, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30 et 30), la moyenne est de 24,6 +/- 5,85, la médiane de 26. Cependant, en dehors des troubles de la conscience présents chez deux patients (MMS à 11 et 25), d'autres biais interviennent dans la collection des données, une patiente (MMS à 11) présente une oligophrénie pré-existante et une autre (MMS à 20) maîtrise mal la langue française).
- en dehors de l'altération de la vigilance déjà signalée, 20 patients (62,5 %) présentent des troubles neuropsychiatriques. 3 en relation avec un syndrome frontal, 6 en association avec une hypertension intracrânienne. Ceux-ci se limitent à des troubles mnésiques dans 3 cas. La confusion mentale et /ou la désorientation temporospatiale sont plus franches dans 13 cas (41 %).

Signes en faveur d'une atteinte corticale.

- 25 patients (78 %) présentent des troubles sensitifs et / ou moteurs hémicorporels dont 10 associés à des troubles phasiques (ces derniers étant toujours associés aux précédents), 3 patients présentent une apraxie, 2 une hémianopsie latérale homonyme, 1 un syndrome pariétal complet. Parmi ceux-ci 3 ont présenté une crise comitiale avant l'hospitalisation (un autre patient ayant eu une crise comitiale, ne présentait pas d'autres anomalies cliniques permanentes mais seulement une hémiparésie post critique transitoire).

Atteintes des paires crâniennes.

- une atteinte des paires crâniennes est notée dans 5 cas (15,6 %) : paralysie faciale périphérique dans 2 cas associée dans un à une atteinte du VI gauche, atteinte des IV et VI èmes paires crâniennes dans un cas, un cas d'atteinte isolée du III ème nerf crânien gauche, 1 cas d'atteinte des VI ème et VIII ème nerfs crâniens droits.

Syndrome cérébelleux.

- un syndrome cérébelleux est présent dans 8 cas (25 %), statique dans 3 cas, cinétique dans 1 cas, statique et cinétique dans 3 cas, non précisé dans 1 cas.

Crise comitiale.

- 4 patients ont présenté une ou plusieurs crises comitiales avant ou au moment du diagnostic (voir le paragraphe « présentation clinique au moment de la consultation à l'hôpital neurologique – signes en faveur d'une atteinte corticale »).
- 3 patients présenteront ultérieurement au diagnostic des crises comitiales (alors qu'ils n'en avaient pas eu préalablement. Dans deux cas cela s'inscrivait dans un contexte de maladie échappant au traitement, dans le troisième la patiente était en RC depuis l'évaluation post CA et présenta ces manifestations après la CE1).

Données neuroradiologiques.

Les examens neuroradiologiques notamment initiaux pour les TDM, et en cours d'évolution (même courte) pour les IRM, ont été réalisés avec des appareils de caractéristiques différentes, en fonction du lieu d'hospitalisation initial et des remplacements d'appareils au cours de l'étude.

Les examens initiaux, après corticothérapie et après chimiothérapie d'attaque, ont fait l'objet d'une étude par deux neuroradiologues ainsi que le neurooncologue en charge des patients, afin d'établir la réponse (évolution) des lésions sous traitement, l'analyse des caractères lésionnels n'a pas été systématique. De la série, deux dossiers radiologiques n'ont pu être réexaminés à cette occasion.

Les caractères lésionnels sont signalés à partir des comptes rendus des examens, faits par différents neuroradiologues, différents appareils et sans analyse systématique.

Biais supplémentaires dans l'aspect évolutif :

- dans le protocole LCP 94 M3 : l'évaluation radiologique est faite après la chimiothérapie d'attaque, la 3^{ème} et la 6^{ème} cures d'entretien, et à la discrétion du médecin référent.
- dans le protocole OERTC : elle est faite après la CA et suite à chaque CE.

Diagnostiques évoqués

- en dehors de l'hôpital neurologique un diagnostic a été évoqué chez 20 patients (62,5 %) :
 - LCP dans 2 cas, LCP ou métastases dans 2 cas (1 tumeur unique et des tumeurs multiples), LCP (ou gliome) dans 1 cas.
 - méningiome dans 3 cas dont 1 cas de méningiome multilobé.
 - celui de métastase dans 7 cas (22 %).
 - celui de gliome dans 2 cas dont 1 cas de gliome multicentrique, celui de tumeur gliale sans précision dans 1 cas, celui de gliome ou métastase dans 1 cas.
 - celui de carcinomatose méningée dans 1 cas (lésions multiples, de la fosse postérieure, avec extension périventriculaire).
- au cours de l'hospitalisation en neurologie : le diagnostic de LCP a été évoqué dans 9 cas (28 %), parmi ceux -ci 2 patients n'avaient pas eu de diagnostic préalablement porté. Dans 1 cas celui de LCP ou épéndymome, dans 1 cas l'hypothèse du gliome est restée. Le diagnostic de LCP a été évoqué dans 2 cas sur les modifications entre les examens neuro radiologiques (dans un cas sur la régression sous corticoïdes et dans 1 autre sur la progression rapide en dehors de toute corticothérapie).
- fréquemment l'IRM est réalisée quelques jours après le TDM et on ne peut affirmer que les modifications soient uniquement dues aux caractéristiques et aux potentialités différentes des

deux modes d'étude sans intervention du recul évolutif (fréquente croissance tumorale, mais aussi régression spontanée possible) ou de la corticothérapie.

- la capacité à évoquer le diagnostic semble aussi reposer sur le rôle du recul évolutif et de l'expérience de cette tumeur de la part de l'examineur.

Présentation des données neuroradiologiques.

Aspects initiaux.

On décrit le nombre et la localisation des lésions à partir de TDM initiaux réalisés au service de neurologie avec des examinateurs différents. Puis on analysera l'apport de l'IRM avec les restrictions exposées préalablement. Les 32 patients ont bénéficié d'un examen tomodensitométrique cérébral, 25 (78 %) ont eu en plus une imagerie par résonance magnétique nucléaire.

- nombre de lésions :
 - des lésions uniques sont observées dans 18 cas (56 %) dont 1 où il est précisé qu'elle est diffuse.
 - dans 14 cas (44 %) les lésions sont multiples
 - sans précision quant à leur nombre dans 8 cas.
 - deux lésions dans 4 cas.
 - trois lésions dans 1 cas.
 - sept dans 1 cas.
- apport de l'IRM :
 - sur les 25 patients (78 %) ayant eu une IRM lors du bilan initial les lésions uniques sont au nombre de 9 (36 %), multiples de 16 (74 %) se décomposant comme suit : 10 multiples sans précision, 2 au nombre de deux, 2 au nombre de trois, 1 au nombre de quatre, 1 au nombre de sept.
 - dans 15 cas (60 %) le nombre de lésions était modifié : dans 4 cas les lésions uniques en TDM ont été montrées multiples en IRM, dans 11 cas le nombre de lésions a augmenté (dans un cas il est passé de 1 à 3, dans un cas de 3 à 4), dans 8 cas le nombre de lésions est resté identique.
 - sur les localisations :
 - dans 1 cas on note une atteinte du corps calleux non préalablement observée. (IRM réalisée 6 jours après le TDM, alors que la patiente a bénéficié d'une corticothérapie).
 - dans 2 cas l'atteinte sus et sous tentorielle est révélée (l'IRM étant réalisée 4 et 10 jours après le TDM).
 - révélation d'une atteinte périventriculaire dans 2 cas.
 - Dans 2 cas la lésion initiale est décrite plus volumineuse (extension frontale révélée dans 1 cas). Une des patientes recevant une corticothérapie et l'autre non (dans un cas le délai entre les deux types d'examen était de 5 jours).
 - l'apport de l'IRM quant aux localisations n'est pas réalisable ici en dehors de ces trois cas, car les examens neuroradiologiques ayant été interprétés par différents examinateurs, ceux-ci ne donnent pas des compte rendus homogènes et comparables pour ce critère.
 - l'intérêt de ces constatations se révélera éventuellement en cas de mise en évidence de facteurs pronostiques ayant été apportés par l'IRM.
 - par ailleurs les données des dossiers ne peuvent permettre d'établir le nombre de cas où la confrontation des données des examens TDM à celles de l'IRM a permis d'évoquer le diagnostic de LCP, en plus du biais d'examens réalisés à des moments et dans des conditions différents.
- localisations :
 - bien que faisant intervenir les biais de type d'examens différents, de l'évolution tumorale qu'apporte l'IRM (cet examen étant réalisé après le TDM, parfois au terme d'un bilan de recherche d'un néoplasme primitif), d'une éventuelle corticothérapie et d'appareils IRM de puissances différentes (appareil modifié au cours de la période d'étude, avec un appareil initial de

0,5 Teslas remplacé par un autre de 1,5 Teslas), on utilisera par la suite les données tomodynamométriques complétées des données de l'IRM lorsque ces dernières sont disponibles. Ce choix est motivé par le fait que notre objectif principal est d'étudier les critères de réponse au traitement, à cette fin il nous semble souhaitable d'avoir les données les plus récentes (IRM) et les plus précises avant le début du traitement, malgré l'action éventuelle de la corticothérapie, et les plus complètes (IRM), avec les réserves exposées ci-dessus et le fait que l'hétérogénéité des sources de données ne permettent pas une analyse de «la présentation neuroradiologique du LCP ».

- en cas de localisation unique :

- elle est bilatérale dans 2 cas et unilatérale dans 14 (44 %).
- le corps calleux est atteint dans 5 cas (16 %) (le splénium dans 1 cas, dans un autre la lésion est hémorragique), les noyaux gris centraux dans 2 cas (6 %), la lésion est périventriculaire dans 5 cas (16 %) dont une avec extension intraventriculaire.
- elle est sous tentorielle dans 2 cas (6 %) (atteintes cérébelleuses).
- les lésions hémisphériques sont corticales dans 4 (12,5 %) cas et profondes dans 9 (28 %), droites dans 6 cas (2 touchent le lobe frontal, 2 le lobe pariétal, 2 le lobe temporal), gauches dans 3 cas (1 le lobe frontal, 2 le lobe pariétal), sans précision (1 le lobe frontal, 2 le lobe pariétal, 1 le lobe temporal, 1 le lobe occipital).

- en cas de localisations multiples :

- elles sont bilatérales dans 4 cas, unilatérales dans 5 (16 %), non précisées dans 7 cas, sus et sous tentorielles dans 4 cas (12,5 %).
- elles atteignent le corps calleux dans 3 cas (9 %) (atteinte du splénium dans 1 cas), les noyaux gris centraux dans 6 cas (19 %), la zone périventriculaire dans 9 cas (28 %).
- les lésions hémisphériques sont profondes dans 13 cas (41 %), corticales dans 1 cas. Elles sont localisées à droite dans 13 cas (41 %) (lobe frontal dans 7 cas, pariétal dans 3, temporal dans 2, non précisé dans 1), à gauche dans 8 cas (25 %) (lobe frontal dans 2, pariétal dans 2, temporal dans 2, occipital dans 2).

- aspects des lésions :

- plusieurs remarques sont à faire avant d'exposer le résultats de la lecture des comptes rendus des examens neuroradiologiques :

- les images sont analysées par plusieurs examinateurs provenant du même service de neuroradiologie.

- les patients ont souvent été soumis à une corticothérapie notamment au moment de la réalisation de l'IRM, mais ceci n'explique pas le nombre de lésions nécrotiques ou hémorragiques de notre série. Lors d'une revue d'une partie de ces examens il est apparu cependant que la qualité des images obtenues par une IRM de 1,5 teslas permettait de mettre en évidence plus de lésions nécrotiques, et ce en dehors de toute corticothérapie dans certains cas, que ne le montrait la plupart des publications sur le sujet.

- enfin ces données sont établies à partir des comptes rendus des examens et n'ont pas fait l'objet d'une analyse à partir de critères systématiquement étudiés.

- cependant nous présentons ces données qui seront utilisées pour la recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement, car malgré leurs imperfections, leurs insuffisances et leur caractère parcellaire, elles représentent les données obtenues pour nos patients dans des conditions d'exercice réel.

- en TDM (32 patients) :

- l'aspect spontané est isodense dans 2 cas (6,25 %), hypodense dans 9 cas (28 %), hyperdense dans 9 cas (28 %). On décrit des aspects kystiques intratumoraux en rapport avec une hémorragie dans 2 cas (6,25 %).

- la prise de contraste est signalée dans 25 cas (78 %), homogène dans 12 cas (48 %), hétérogène dans 6 cas (24 %), intense dans 5 cas (20 %, homogène dans 4 cas, hétérogène dans 1 cas).

- l'existence d'un œdème est précisée dans 20 cas, qualifié d'important dans 8 cas (40 %).

- l'effet de masse est signalé dans 12 cas, qualifié d'important dans 3 cas (25 %) (1 cas d'engagement sous falcorien et 1 autre d'engagement sous falcorien et temporal), de modéré dans 8 cas (40 %).

- les diagnostics évoqués sont : LCP (7 cas, 22 %), métastases (6 cas, 19 %), carcinomatose méningée (1 cas, 3 %), tumeur gliale (2 cas, 6 %), maladie démyélinisante (1 cas, 3 %).

- en IRM (23 patients) :

- l'aspect spontané est précisé dans 19 cas (83 %) :

- en T1 : isodense dans 5 cas (26 %), hétérogène iso et hypodense dans 2 cas.

- en T2 : hyperdense dans 7 cas (37 %), hétérogène isodense et hyperdense dans 3 cas hypo et hyperdense dans 1 cas, isodense dans 2 cas.

L'aspect « en aile de papillon » est signalé 1 fois (4,3 %).

- la prise de contraste est précisée dans 16 cas (70 %) : homogène et intense dans 7 cas (63,6 %), discrète dans 3 cas (27,3 %), absente dans 1 cas (9,1 %).

- l'œdème est signalé dans 5 cas : important dans 2 cas, modéré dans 2 cas, il est absent dans 8 cas.

- l'effet de masse est décrit comme important dans 1 cas, modéré dans 2 cas, présent dans 2 cas, absent dans 2 cas.

- le diagnostic est redressé dans 4 cas (17 %), évoqué dans 5 cas (22 %), les autres diagnostics étant métastase (5 cas), méningiome (1 cas), glioblastome (2 cas), ependymome (1 cas).

Aspects évolutifs.

Voir ces données dans la partie « réponse au traitement - difficultés de l'analyse radiologique de la réponse tumorale au traitement ».

Biologie des patients à l'admission.

Hémogramme, Créatininémie, fonction hépatique.

Globalement

	Leucocytes par mm ³	Hémoglobine pour 100 ml	Plaquettes 1 000 par mm ³	Créatininémie mg/l	Bilirubinémie totale mg/l	ALAT UI/l	ASAT UI/l
moyenne	9308	13,4	248	10	7	23	17
Ecart-type	3537	1,0	61	2	3	10	5
Médiane	8710	13,6	241	10	6	21	17
Minimale	4340	11,3	151	6	3	4	7
maximale	18900	14,8	378	14	14	56	36

Comparant les taux leucocytaires des patients sous corticothérapie (27) et ceux n'en recevant pas (5) la moyenne de la leucocytose dans le premier groupe est de 8 979 +/- 3 897 et de 8 757 +/- 3 735 dans le second, le test de Student ne permet pas de montrer une différence entre ces deux groupes (Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -3 326 à 3 771, t = 0,128 avec 32 degrés de liberté ; p = 0,899).

	Sous corticothérapie	En l'absence de corticothérapie
Médiane	8 400	8 500
Valeurs extrêmes	4 470 et 18 900	4 340 et 14 200

La corticothérapie ne semble pas jouer un rôle important sur la leucocytose initiale, cette constatation est en faveur d'une absence de biais dû à la corticothérapie (et particulièrement démarginisation leucocytaire ou lymphocytolyse).

VS.

VS à la première heure, la moyenne des vitesses de sédimentation à la première heure est de 10,17 +/- 6,886 dans le groupe de patient sous corticothérapie en ayant retiré la valeur la plus élevée

correspondant à une patiente en postopératoire, et de 18,2 +/- 13,68 dans le groupe sans corticothérapie, le test t montre une différence approchant la significativité. (Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -16,45 à 0,3946 ; t = -1,959 avec 26 degrés de liberté ; p = 0,061).

En gardant la valeur extrême on obtient les chiffres suivants : 11,17 +/- 8,307 comme VS moyenne à la première heure la différence n'est pas significative.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -16,42 à 2,349 ; t = -1,538 avec 27 degrés de liberté ; p = 0,136).

VS à la deuxième heure, la moyenne des vitesses de sédimentation à la deuxième heure est de 21,86 +/- 11,9 dans le groupe de patients sous corticothérapie (en éliminant la valeur du patient en post opératoire) et de 30,67 +/- 34,78 dans le groupe sans corticothérapie.

(test-t, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -28,59 à 10,97 ; t = -0,924 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,366).

En gardant la valeur obtenue en postopératoire la moyenne du groupe sous corticoïdes est de 24,05 +/- 15,5.

(test-t, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -29,56 à 16,31 ; t = -0,597 avec 23 degrés de liberté ; p = 0,556).

On voit donc que, hormis le cas de la VS à la première heure (après élimination d'un élément) approchant sans l'atteindre la limite de signification de 0,05, on peut considérer que les valeurs ne sont pas significativement différentes, que les patients bénéficient ou non d'une corticothérapie. Les relativement faibles effectifs sur lesquels sont basés les différentes phases d'analyse de notre travail ne nous permettraient pas de considérer les deux éventualités.

Protéine C Réactive.

Compte tenu du résultat de la PCR globalisant les résultats inférieurs à 5 mg /l, on use d'un artifice qui consiste à faire l'hypothèse suivante : inférieure à 5 la PCR peut prendre les valeurs 0, 1, 2, 3 et 4, la médiane et la moyenne de ces cinq valeurs possibles sont donc 2. ; Dans cette étude on créera un « indice de PCR » égal à la valeur de la PCR moins 2, lorsque la PCR est < 5 l'indice prendra la valeur 2. Bien qu'introduisant un biais statistique car reposant sur l'hypothèse que les valeurs inférieures à 5 sont réparties de façon uniforme entre 0 et 4, cette procédure nous paraît acceptable pour pouvoir tenir compte de la valeur de la protéine C réactive et établir des données et des tests statistiques.

Ces éléments étant exposés, la moyenne de l'indice PCR est 3,4, la médiane 2, l'écart type 3,6.

Par ailleurs la dernière patiente ayant une PCR à 78,5 mg /l alors qu'en état post opératoire il nous a semblé plus juste retirer cette valeur de la série.

Les extrêmes de la PCR sont de « <5 » et 20,6 mg /l. 22 patients ont une PCR inférieure à 5 mg /l et pour 9 elle est de 5 mg /l ou plus.

Gammopathie monoclonale.

- 10 (41,6 %) patients ont des résultats anormaux :

- 2 patients ont des anomalies électrophorétiques sans que leur dossier ne comporte d'étude plasmatique par immunodiffusion. L'un a une « anomalie des β globulines » et l'autre une « élévation polyclonale des immunoglobulines ».

- 3 patients (12,5 %) ont une gammopathie monoclonale à minima isolée : une μ_2 / κ_2 , une λ_2 / κ_2 , une « λ_2 ».

- 4 patients (17 %) ont une gammopathie monoclonale double, 3 de type à minima γ_2 / κ_2 et γ_2 / λ_2 , 1 de type μ_2 / λ_2 à minima, et γ_2 / λ_2 d'importance moyenne.

- 1 patient (4 %) a une gammopathie monoclonale à minima λ_2 / κ_2 , μ_2 / κ_2 et γ_2 / λ_2 .

- 16 patients (66,7 %) parmi les 24 ayant eu ces études n'ont pas de gammopathie monoclonale en immunodiffusion.

- 6 patients n'ont pas de résultats disponibles.

Sérologie EBV.

Les 24 résultats disponibles du statut sérologique vis à vis de l'Epstein-Barr Virus montrent tous les stigmates d'une infection ancienne.

LCR : protéines, glucose, cytologie.

- la protéinorachie moyenne est de 0,38 +/- 0,07 g/l (médiane 0,64), dans 25 cas sur 32 (78,13 %) elle dépasse la valeur normale supérieure de 0,4 g/l et dans 7 cas elle est supérieure ou égale à 1 g/l.
- la glycorachie est en moyenne de 0,76 +/- 0,22 g/l (médiane 0,68), dans 23 cas (71,9 %) elle dépasse la valeur normale maximale de 0,6 g/l et dans 6 cas celle de 1 g/l. en aucun cas la limite inférieure de la normale n'est franchie (0,4 g/l). Les dossiers ne contiennent pas la valeur de la glycémie dosée au moment du prélèvement et l'interprétation de ces valeurs restent difficiles notamment pour les patients sous corticothérapie (particulièrement pour la recherche d'une éventuelle hypoglycorachie).
- concernant la cytologie, sur 32 prélèvements étudiés :
 - 15 patients (47 %) ont un nombre de cellules inférieur à 5.
 - 2 patients ont un nombre considéré normal de cellules (<5), mais l'anatomopathologiste décrit un aspect d' « inflammation méningée à caractère lymphocytaire ».
 - 15 patients (46,9 %) ont un nombre de cellules supérieur ou égal à 5 : 5, 5, 8, 8, 9, 11, 14, 14, 16, 17, 47, 63, 90, 95, 125. (médiane 14, moyenne 35, écart-type 39 ,extrêmes de 5 et 125).
 - 2 n'ont pas d'anomalie anatomopathologique (5 cellules par mm³).
 - 2 ont une majorité de polynucléaires (70 % précisé pour l'un).
 - 11 ont une majorité de lymphocytes, parmi celles-ci 5 ont des anomalies anatomopathologiques :
 - 1 contient des lymphocytes décrits comme évocateurs de lymphome de haut grade (14 cellules /mm³).
 - 1 contient des cellules décrites comme « de nature lymphomateuse possible » (63 cellules par mm³).
 - 1 contient des « cellules évocatrices d'une inflammation méningée à caractère lympho-histiocytaire » (8 cellules par mm³).
 - 2 contiennent des cellules atypiques dont le caractère malin reste incertain (8 et 17 cellules par mm³).
- comme signalé lors de l'étude des prélèvements anatomopathologiques un seul cas n'avait pu faire l'objet de prélèvement biopsique celui-ci est le seul pour lequel l'anatomopathologiste était formel quant à la présence de cellules lymphomateuses dans le LCR.
- comme on peut l'observer les anomalies anatomopathologiques évocatrices ou faisant le diagnostic d'un lymphome ne sont pas plus souvent enregistrées avec l'élévation du nombre de cellules dans le LCR au-delà du seuil de 5 cellules par mm³. Il est donc nécessaire d'adresser systématiquement (dans les conditions adaptées) une partie du prélèvement de LCR à l'anatomopathologiste en précisant le diagnostic suspecté sans tenir compte d'éventuels résultats négatifs des analyses cytologiques standards initiales.
- globalement seuls 4 résultats (12,5 %) sont évocateurs de méningite lymphomateuse ou évoquent cette éventualité, dont 2 font seulement état de la présence de cellules atypiques dont la nature lymphomateuse reste incertaine.

β 2 microglobuline, LDH.

Les mesures sont faites sur le sang et le LCR.

Dans aucun cas on enregistre de valeur en dessous de la limite normale inférieure.

Les valeurs plasmatiques normales du laboratoire étant pour la β -2 μ 1,1 à 2,4 mg /l et pour les LDH 210 à 400 UI /l. Le taux maxima normal de β -2 μ est dépassé dans 2 cas (6,7 %) et atteint dans 1 sur 30 où il était disponible. Celui des LDH dans 16 cas (50 %) sur le 32 où il était disponible.

	β -2 microglobuline (mg /l)			LDH (UI /l)		
	LCR	sang	rapport	LCR	sang	Rapport
Moyenne	3,2	1,9	3,13	88	401,2	0,261
Médiane	1,6	0,4	0,93	77	390,5	0,288
Ecart-type	2,8	1,7	1,81	64	145,1	0,15
Minima	1,2	1,1	0,55	24	130	0,095
maxima	7,4	2,8	3,52	369	841	1,16

Données des examens anatomopathologiques des prélèvements biopsiques.

Répartition des sous-types anatomopathologiques.

- 25 patients (92,6 %) présentent un lymphome de type B :
 - dans la classification de Kiel : tous les lymphomes sont de type diffus.
 - centroblastique dans 21 cas (87,5 %), précisé « polymorphe » dans 15 cas (62,5 % des lymphomes de type B).
 - centroblastique centrocytique dans 2 cas (8,3 %).
 - immunoblastique dans 1 cas (4,2 %).
 - 1 patient n'a pas eu de sous typage dans cette classification.
 - dans la classification de la formulation internationale a usage clinique :
 - 15 patients ont un lymphome de type G (60 %).
 - 8 patients un lymphome de type H (32 %).
 - 1 patient a un lymphome de type E (4 %).
 - 1 patient un lymphome de type F (4 %).
- 2 patients présentent un lymphome de type T (7,4 %) (aucune sérologie HTLV I n'est disponible dans les dossiers, mais il n'y existe aucun élément clinique ou biologique faisant évoquer une infection par ce virus) :
 - 1 patient présente un lymphome à cellules T de type périphérique de petite taille (évoquant la possibilité d'une infiltration lymphoïde de type virale).
 - 1 patient présente un lymphome à petits lymphocytes T (pour lequel l'anatomopathologiste évoque la possibilité de la localisation cérébrale d'une LLC).
- 1 patient présente une infiltration à lymphocytes T (et B) périphérique à un lymphome (évoquant la possibilité d'un processus réactionnel).
- 2 patients n'ont eu ni biopsie ni vitrectomie (refus des deux pour l'une, inaccessibilité de la seule localisation cérébrale pour l'autre).
- 1 patiente a eu une vitrectomie et la peuauté du prélèvement n'a pas permis le typage immunologique, mettant seulement en évidence la présence de cellules lymphomateuses.
- 1 patiente ayant cessé la corticothérapie depuis 21 jours (solumédrol IV durant trois jours) a eu une biopsie cérébrale. Le diagnostic porté par l'anatomopathologiste fut celui de *gliome malin*. Le diagnostic était revu lors d'une réunion du comité neurooncologique du CHU. Les éléments en faveur du diagnostic de LCP étaient :
 - les éléments neuroradiologiques « typiques » :
 - en TDM : lésion temporo-pariéto-calleuse hypodense étendue à la substance blanche périventriculaire (cornes occipitales et splénium du corps calleux), envahissement tumoral intra ventriculaire.
 - en IRM : lésion tumorale des deux hémisphères par infiltration du corps calleux images en « aile de papillon », atteinte pré-rolandique controlatérale révélée par l'injection.
 - la présence d'une méningite lymphocytaire et la régression tumorale sous corticothérapie,

atypiques au cours d'un gliome.

- enfin « contre » le diagnostic de gliome, sa faible réponse au traitement face à la réponse potentiellement beaucoup plus favorable d'un LCP.

Le diagnostic anatomopathologique de gliome malin avec réaction lymphocytaire est basé sur les observations suivantes et nous rapportons ici le compte rendu complet de l'anatomopathologiste : « le parenchyme cérébral est le siège d'une prolifération de nature gliale constituée de cellules astrocytaires de formes et de tailles variables à cytoplasme éosinophile, à noyaux augmentés de volume, irréguliers, atypiques. Les figures de mitose sont relativement nombreuses. Cette prolifération tumorale infiltre massivement le parenchyme cérébral sur les fragments biopsiques examinés. Très focalement cette lésion est nécrosée. Par ailleurs rares images de proliférations endothélio-capillaire. Par ailleurs discrets infiltrats inflammatoires de petits lymphocytes à disposition périvasculaire préférentielle. Ces cellules mononucléées sont associées à de rares polynucléaires neutrophiles.

Anti corps anti GFA +, anticorps anti leucocytaires -.

En conclusion : aspect de glioblastome de la classification OMS (astrocytome de grade 4 de la classification de Sainte Anne) ».

- un patient ayant eu une première biopsie sous corticothérapie (1 mg /kg j pendant dix jours, sans «fenêtre thérapeutique ») l'examen anatomopathologique permet seulement de conclure en une «gliose inflammatoire ».

Geste diagnostique.

Nature du geste diagnostique.

- le geste diagnostique consiste en :
 - une vitrectomie : 4 yeux chez deux patientes, font le diagnostic initial dans un cas, confirmation rétrospective dans un autre.
 - une biopsie stéréotaxique pour 26 patients, 28 gestes dont un répété une fois chez la même patiente compte tenu d'un doute diagnostique initial et d'une réponse insuffisante au traitement chimiothérapique (confirmation d'un diagnostic de lymphome à cellules T), et une répétée chez un autre patient où le premier résultat ne permettait pas de conclure montrant une gliose inflammatoire après une corticothérapie (1 mg /kg. j pendant 10 jours sans interruption avant le geste biopsique).
 - une exérèse chirurgicale partielle : 1 cas.
 - une exérèse considérée macroscopiquement totale : 2 cas.
 - une patiente a refusé la biopsie stéréotaxique et la vitrectomie.
 - la biopsie était impossible dans 1 cas, découverte d'une méningite lymphomateuse après 10 jours sans corticothérapie.

Rentabilité diagnostique.

On définit un prélèvement comme « contributif » lorsque son examen par l'anatomopathologiste permet d'évoquer un (« univoque ») ou plusieurs (« alternatif ») diagnostics.

- vitrectomie bilatérale :
 - une patiente à visée diagnostique initiale : contributive.
 - une patiente préalablement au diagnostic de LCP, lymphome oculaire confirmé à la relecture des étalements des prélèvements vitréens après prise de connaissance du diagnostic.
- exérèse macroscopiquement complète chez 2 patientes : diagnostic anatomopathologique univoque chez les deux, une après arrêt de la corticothérapie durant 20 jours et l'autre sous corticoides.
- exérèse partielle chez une patiente en l'absence de corticoides, diagnostic univoque.

- ni biopsie ni vitrectomie chez deux patients : l'un les ayant refusé, l'autre n'ayant pas de localisation cérébrale la permettant. Chez ce dernier le diagnostic de LCP sera porté sur la présence de cellules lymphomateuses sur le prélèvement de LCR.
- biopsie stéréotaxique :
 - diagnostic anatomopathologique univoque chez 21 patients dont 3 n'ayant pas eu de corticothérapie, 11 sous corticoïdes et 9 après 6 à 14 jours d'arrêt de la corticothérapie (médiane 7 jours).
 - diagnostic alternatif chez 3 patients :
 - localisation cérébrale d'une LLC ou lymphome à petits lymphocytes T, patiente ayant arrêté la corticothérapie depuis 11 jours.
 - processus réactionnel ou périphérie d'un lymphome, patient ayant arrêté la corticothérapie depuis 15 semaines.
 - LMNH diffus à cellules T de type périphérique ou infiltration lymphoïde de type virale, patiente sous corticoïdes.
 - diagnostic anatomopathologique divergeant de la présentation clinico-bio-radiologique : gliome malin, patiente ayant arrêté depuis 21 jours la corticothérapie.
 - absence de diagnostic chez un patient (gliose inflammatoire) lors d'une première biopsie sous corticoïdes (absence de contrôle radiologique). Le diagnostic sera posé lors d'une seconde biopsie réalisée en l'absence de corticoïdes.

La rentabilité diagnostique de chaque type de prélèvement tissulaire cérébral est excellente. 3 diagnostics alternatifs (les autres éléments permettant de trancher entre les deux propositions) et un diagnostic divergeant, soit 32 examens anatomopathologiques contributifs (91,4 %) sur 35 réalisés (deux patients ont eu deux biopsies cérébrales, dont une confirmait le diagnostic posé lors de la première, une autre a eu deux vitrectomie suivie d'une biopsie cérébrale, enfin une patiente a eu une vitrectomie bilatérale). Sur 28 biopsies stéréotaxiques 26 ont été contributives soit 92,9 % dont 23 (82,1 %) de manière univoque. Il reste cependant à noter que le diagnostic a été fait sur deux prélèvements de vitrectomie à la relecture rétrospective des lames en connaissance du diagnostic porté sur l'étude de la biopsie cérébrale pour l'un des deux patients, cet examen est donc contributif dans 1 de nos deux cas. Ce qui se rapproche des données de la littérature et, sans présager des renseignements fournis à l'anatomopathologiste lors des deux premiers examens (réalisés à 5 mois d'intervalle, le dernier quelques semaines avant les manifestations neurologiques) confirme la nécessité d'avoir évoqué le diagnostic et de lui en faire part.

Complications du geste diagnostique.

- les complications du geste diagnostique :
 - une exérèse partielle : pas de complication.
 - exérèse macroscopiquement totale (chez deux patients 100 % de complications) :
 - majoration de troubles phasiques et de la vigilance avec œdème cérébral persistant en TDM, retour progressif à l'état antérieur chez un patient.
 - majoration des troubles phasiques expressifs pour un autre.
- vitrectomie : pas de complication.
- biopsie stéréotaxique (4 patients sur 28 gestes 14 % de complications) :
 - apparition de troubles phasiques a type de jargonophasie chez un patient sans modification en TDM, régression spontanée progressive en quelques jours.
 - chez un patient : somnolence, majoration de la paralysie faciale, monoparésie du membre supérieur droit en rapport avec un petit hématorne postbiopsie.
 - chez une patiente : malaise sans étiologie organique retrouvée.
 - chez un dernier patient : aggravation du déficit droit, des troubles phasiques et apparition de troubles de la vigilance en rapport avec une importante réaction œdémateuse objectivée par le TDM, retour progressif à l'état antérieur.

Même si aucune des complications ne semble avoir eu d'incidence à moyen terme, il semble bien que la iatrogénicité soit plus importante lors d'une intervention chirurgicale à crâne ouvert. Ce résultat étant obtenu sur un faible effectif.

Effet de la corticothérapie au moment de la réalisation du geste diagnostique.

La régression lésionnelle entraîne un report de la biopsie chez 3 patients ayant reçu une corticothérapie, ce retard est de 31, 56 et 105 jours.

Nous définissons trois groupes :

- groupe A : 5 patients n'ont pas nécessité de corticothérapie prébiopsique. Dans tous ces cas l'examen anatomopathologique du prélèvement est contributif et univoque. Les examens de neuroimagerie objectivent une régression lésionnelle dans un cas, une stabilité dans un cas et ne sont pas réalisés dans 3 cas.
- groupe B : 14 patients ont eu une biopsie sous corticoïdes. Pour 12 (86 %) elle était contributive univoque, dont 4 alors que les examens d'imagerie montraient une régression, 2 une stabilité et 5 une augmentation (un n'ayant pas eu de contrôle radiologique). 1 a eu une biopsie contributive alternative (sans contrôle radiologique). 1 a eu une première biopsie non contributive (gliose inflammatoire) (absence de contrôle radiologique).
- groupe C : 12 patients avaient cessé la corticothérapie avant la réalisation de la biopsie.
 - 9 (75 %) ont eu une biopsie contributive univoque alors que les contrôles radiologiques montraient une régression lésionnelle chez cinq d'entre eux (l'arrêt des corticoïdes allant de 6 à 9 jours) dont 3 avaient un retard biopsique du fait des corticoïdes de 31, 36 jours et 9 semaines, chez un avait une augmentation de la taille lésionnelle après 10 jours d'arrêt des corticoïdes). Trois n'avaient pas de contrôle radiologique.
 - 2 (17 %) ont eu une biopsie contributive alternative, les contrôles radiologiques montrant pour chacun une régression lésionnelle après 11 jours à 15 semaines sans corticothérapie.
 - un avait un résultat biopsique divergeant (gliome malin) du diagnostic évoqué par la présentation clinico-bio-radiologique et confirmé par l'évolution ultérieure (notamment par la réponse à la chimiothérapie), l'imagerie montrant une stabilité lésionnelle après 21 jours d'arrêt de la corticothérapie.

Alors que les effectifs des deux groupes de patients ayant bénéficié d'une corticothérapie sont voisins, on observe que la biopsie a été contributive univoque dans 12 cas sur 13 dans le groupe sous corticoïdes au moment de la biopsie (groupe B) et seulement 9 sur 12 dans le groupe C. Si le rôle des corticoïdes et de leur arrêt ne peut être exclu pour expliquer cette différence (ce que semble confirmer la contributivité diagnostique du groupe A), il nous semble que deux autres causes à ce phénomène peuvent être envisagées :

- les patients du groupe B nécessitent une corticothérapie ou ne présentent pas, en général, une fonte tumorale suffisante sous corticoïdes permettant leur arrêt (5 augmentations et 2 stabilités sur les 11 ayant bénéficié de contrôles radiologiques), alors que les patients du groupe C avaient une réponse tumorale telle que, soit permettant l'arrêt de la corticothérapie du fait d'un état clinique suffisamment bon, soit de l'impossibilité de la réalisation de la biopsie d'emblée (du fait de la fonte tumorale) avec alors tentative fructueuse d'arrêt du traitement. Cette hypothèse semblait accréditée par le fait que ce groupe contient les trois patients ayant un retard biopsique causé par les corticoïdes ainsi que le fait que dans ce groupe sur les 9 patients ayant eu un contrôle radiologique 7 voient régresser le volume de leur tumeur (5 biopsies contributives univoques et 2 biopsies contributives alternatives), 1 reste stable (biopsie divergente) et une seule augmente (1 biopsie contributive univoque).

Reste alors inconnu le rôle de la nature histologique sur la sensibilité aux corticoïdes et la possible sous-estimation de certains sous-types du fait de leur trop grande sensibilité à ces médicaments, celle-ci ne permettant pas l'examen anatomopathologique et la classification de la tumeur, ou favorisant l'apparition d'un clone lymphoblastique différent de celui initialement prédominant.

- alors que dans le groupe B la nature immunologique de la prolifération lymphomateuse est de type B pour 12 patients et de type T pour 1 patiente, elle est de type B pour 8 patients du groupe C, de type T pour 2 patients, et de nature divergente pour une patiente (pour une le typage immunologique n'a pu être réalisé faute d'une quantité suffisante de cellules provenant d'une vitrectomie). La nature immunologique de la prolifération tumorale peut jouer un rôle dans la rentabilité du geste diagnostique et de l'examen anatomopathologique.

Notons enfin que les 2 patients ayant un diagnostic contributif alternatif de lymphome à cellules T (1 dans le groupe B et 1 dans le groupe C) ont aussi une réponse radiologique des plus importantes à la corticothérapie, évaluée supérieure à 50 % après cinq jours de traitement et onze jours d'arrêt pour l'un et 9 jours de traitement pour l'autre. Qu'enfin un autre patient du groupe B avait un diagnostic contributif alternatif de lymphome avec infiltration de lymphocytes T (et B) pour lesquels l'anatomopathologiste évoquait la périphérie d'un lymphome, ce patient avait la plus forte régression tumorale radiologique sous corticothérapie seule (évaluée à 90 %) et le délai le plus long entre l'arrêt de la corticothérapie et la biopsie (15 semaines), dans ce cas le compte rendu d'examen anatomopathologique mettant l'accent sur l'importance des cellules T (pourrait-il s'agir d'un lymphome de ce type ?).

Ce comportement vis à vis des corticoïdes (réponse particulièrement importante) est-il dû à la nature T de la prolifération ?, ou la réponse importante aux corticoïdes favoriserait-elle une orientation vers l'apparition de marqueurs T à la surface cellulaire ? (plasticité du génome ?, de cellules jusque là non complètement différenciées ?) ou cette réponse portant plus facilement sur les cellules tumorales de type B (?), leur réduction favoriserait-elle lors des marquages immunologiques la mise en évidence des cellules T (réactionnelles) apparaissant alors plus nombreuses que les cellules B tumorales résiduelles ?. Le faible effectif de patients concernés ainsi que l'absence d'étude génétique des cellules tumorales ne permet pas de trancher entre ces hypothèses. Rappelons à ce propos que la seule patiente ayant une biopsie contributive alternative dans le groupe B a vu la nature immunologique T de la prolifération tumorale confirmée.

- enfin nous avons vu que l'examen anatomopathologique concluait en l'existence d'un gliome malin chez une de nos patientes, l'hypothèse diagnostique d'une *gliomatosis cerebri* sera discutée avec l'exposition des diagnostics différentiels.

Examens complémentaires.

Examens à visée étiologique.

Dans le cadre de la recherche étiologique initiale des manifestations cliniques ou d'une tumeur cérébrale considérée d'origine métastatique 17 patients ont eu d'autres examens complémentaires :

- l'électroencéphalogramme a été réalisé 3 fois, l'electromyogramme 1 fois.
- les sérologies borréliennes 2 fois, celles des « virus neurotropes » 1 fois.
- la mammographie chez 7 patientes.
- le TDM cervical chez un patient, pelvien chez 2 autres.
- L'échographie pelvienne chez 2, prostatique chez 1, cardiaque chez 1, thyroïdienne chez 4.
- 1 patiente a bénéficié d'une consultation gynécologique.
- 2 patients d'une scintigraphie thyroïdienne, 3 d'une scintigraphie osseuse.
- 4 patients d'une colonoscopie, 4 d'une gastroscopie (1 ayant une gastrite congestive avec présence d'helicobacter pylori), 4 d'une fibroscopie bronchique (dont 1 avec biopsie bronchique).
- enfin dans le cadre d'un syndrome vertigineux 1 patient a eu une vidéonystagmographie, une épreuve calorique, des « explorations cardio vasculaires ».
- 1 dernière patiente a eu une biopsie de glande salivaire dans le cadre d'un syndrome sec.

Aucun de ces examens complémentaires n'a permis de mettre en évidence d'anomalie ayant entraîné une modification de la prise en charge du patient. Par contre les 17 patients en ayant bénéficié ont un délai entre le premier examen neuroradiologique et l'admission en neurologie d'en moyenne 16 jours (médiane 17, écart type 12, 0 à 40 jours), alors que pour les autres ce délai est en moyenne de 8 jours (médiane 6, écart type 7, 1 à 21 jours). Ayant éliminé deux patients dont les retards peuvent être attribués à d'autres éléments (report du fait du patient, complément d'investigations à la recherche d'un lymphome primitif).

Dans les 7 cas où le diagnostic de LCP a été porté pour la première fois lors de l'hospitalisation au service de neurologie du CHU de Nancy le délai moyen avant l'hospitalisation est de 14 jours

(écart type 14, médiane 11, 1 à 40 js), et donc le gain de temps aurait pu être pour ces sept patients de 2 jours en moyenne.

Examens dans le cadre du LCP.

Dans le cadre de la recherche d'une autre atteinte lymphomateuse (devenant « primitive » par définition) :

- la radiographie pulmonaire réalisée pour 12 patients et l'échographie abdominale réalisée 14 fois se sont avérées normales.
- l'examen tomodensitométrique thoraco-abdominal a été fait chez tous les patients, aucun n'a permis de déceler une localisation extracérébrale du lymphome lors du bilan initial. Dans 5 cas sont mises en évidence des lésions ou anomalies sans relation avec le LCP et sans conséquence ni thérapeutique ni sur la prise en charge :
 - formation kystique polaire inférieure de la rate d'aspect aspécifique.
 - formation kystique pancréatique.
 - résidus thymique du médiastin supérieur.
 - angiome hépatique.
 - « lésion hépatique » n'ayant pas justifié de complément d'investigation (et apparemment sans influence ultérieure).

Dans le cadre du bilan du LCP lui-même :

- L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a été réalisé chez tous les patients, l'indication des examens complémentaires ophtalmologiques est posée par l'ophtalmologiste. (voir les résultats dans les signes cliniques ophtalmologiques).
- le myélogramme est réalisé chez tous les patients, il s'avérera anormal chez 2 d'entre eux :
 - lymphocytose relativement importante faite de petits lymphocytes matures pouvant correspondre à un LNH de bas grade (non confirmé par l'examen de la PBO).
 - aspect réactionnel sans infiltration lymphomateuse.
- la PBO réalisée chez tous les patients s'avérera normale chez 30 (notamment les 2 ayant des anomalies au myélogramme), anormale chez 2 autres :
 - hypoplasie modérée prédominant sur la lignée granuleuse chez un.
 - hyperplasie érythroblastique et des cellules granuleuses sans atteinte lymphomateuse chez un autre. Ce patient ayant présenté six mois avant une anémie hémolytique dans un contexte de broncho-pneumopathie infectieuse attribuée à *Mycoplasma pneumoniae*. (voir antécédents).
- l'échographie testiculaire a été réalisée chez 5 patients sur les 9 de la série et s'est avérée normale.

Le retard thérapeutique entraîné par la réalisation de ces examens est évalué par le délai moyen entre la biopsie cérébrale (ou l'examen anatomopathologique diagnostic de LCP) et le J0 de la cure d'attaque de la chimiothérapie en moyenne 17 jours (écart type 9 jours, médiane 15, 4 à 40 jours, après élimination des données de trois patients ayant d'autres facteurs de retard thérapeutique). Encore ce retard est-il sous évalué car certains examens complémentaires ont été réalisés avant la biopsie cérébrale soit que le diagnostic de LCP ait été évoqué après une consultation en neurologie, soit que ces examens participent aussi du bilan étiologique de la tumeur cérébrale.

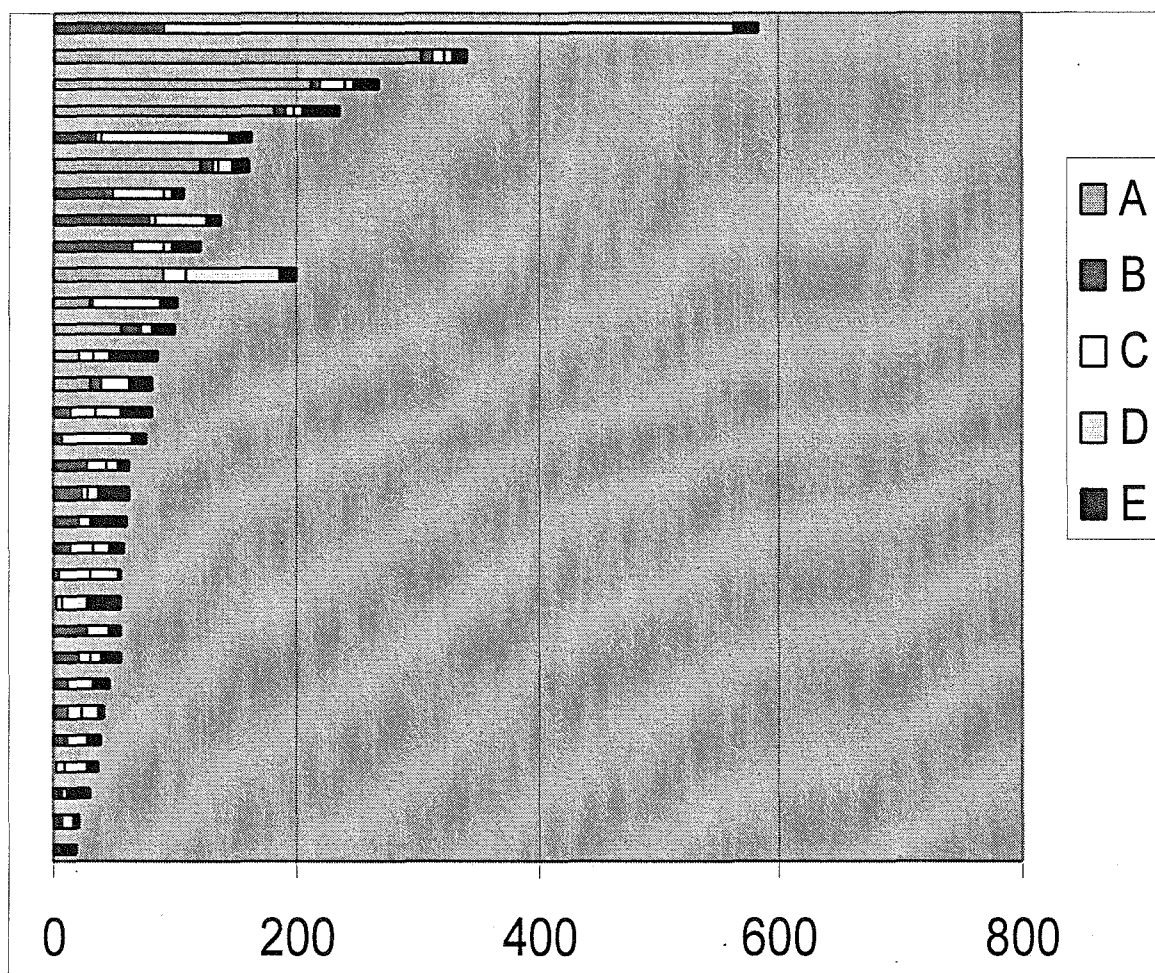
La redondance des examens complémentaires tels que échographie et TDM abdominaux, réalisés chez le même patient s'explique par le fait que la première est réalisée dans le cadre de la recherche d'une néoplasie, primitive lorsque le TDM cérébral évoquait une métastase (généralement lors de l'hospitalisation initiale). Son caractère incomplet dans l'exploration du rétropéritoine (et souvent de l'étage sous mésocolique du fait de gaz intestinaux) et la réalisation d'un TDM thoracique dans le cadre du bilan d'extension du LCP motivant le TDM thoraco-abdominal (dont la capacité à explorer le rétropéritoine reste discutée dans le cadre des lymphomes, certains auteurs trouvant une rentabilité supérieure de la lymphographie).

Délais, retards éventuels à la mise en route du traitement.

Délais pré-thérapeutiques.

La figure ci-dessous représente le délai préthérapeutique ainsi que ses différentes composantes :

- A : délai entre le premier signe clinique (y compris ophtalmologique) et le premier signe neurologique.
- B : délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique faisant le diagnostic de tumeur cérébrale.
- C : délai entre le premier examen neuroradiologie et la première hospitalisation (éventuellement consultation préalable) au service de neurologie du C.H.U. de Nancy.
- D : délai entre la première consultation ou hospitalisation en neurologie à Nancy et la biopsie.
- E : délai entre la biopsie et le J0 de la CA.



Le délai entre le premier signe clinique non neurologique (signe général ou signe ophtalmologique) et le premier signe neurologique varie pour 10 patients de 8 à 303 jours :

- les signes généraux précèdent l'examen neuroradiologique (toujours réalisé devant l'apparition de signes neurologiques) de 21 à 121 jours (médiane 43 jours, moyenne 93,5 jours). Si devant une altération de l'état général isolée la conduite à tenir diagnostique est relativement bien établie et comporte actuellement fréquemment une tomodensitométrie « corps entier », il est exceptionnel que le TDM cérébral fasse partie des explorations dans ce cadre.

- les signes ophtalmologiques constatés chez 3 patients précèdent les examens neuroradiologiques diagnostiques de tumeur cérébrale de 10, 182 et 303 jours. Si pour le premier patient les signes neurologiques apparaissent rapidement après la baisse de l'acuité visuelle (27 jours), le diagnostic de LIO aurait pu être évoqué devant l'examen des prélèvements vitréens réalisés 4 et 1 mois plus tôt (leur ré-examen après information du diagnostic de LCP à l'anatomopathologiste permettant de confirmer le LIO). Quant au dernier patient, un examen

TDM cérébral et des orbites réalisé quatre mois plus tôt s'avérait sans anomalie.

Le délai entre le 1^{er} signe clinique aeg ou ophtalmologique et le 1^{er} examen neuro radiologique est en moyenne de 116,2 jours +/- 97,6, (médiane 91, extrêmes 21 à 303 jours).

Le délai entre le premier signe neurologique et le début (J0) de la chimiothérapie est en moyenne de 50 jours (médiane de 40 jours, écart-type de 39 jours) avec des extrêmes allant de 20 à 584 jours. En prenant en compte les signes généraux et les atteintes ophtalmologiques le délai a les mêmes valeurs extrêmes mais la moyenne s'élève à 83 jours la médiane à 56 jours, l'écart type est alors de 101 jours.

Le délai entre le premier signe clinique (aeg, ophtalmologique, neurologique) et le J0 de la chimiothérapie d'attaque est en moyenne de 49,75 jours +/- 38, 27, avec une médiane de 39,5 jours et des extrêmes de 20 à 584 jours.

le délai entre le premier signe clinique et le le J0 de la chimiothérapie (exclus les signes « AEG » et ophtalmologiques) est en moyenne de 82,97 jours + :- 100,8, (médiane 56, extrêmes 20 à 584 jours).

Le délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique s'étale de 0 à 91 jours (en moyenne 19 jours, médiane 14 jours). Les retards observés peuvent être attribués à plusieurs éléments :

- lenteur de la progression et atypies des anomalies expliquant le retard le plus important de 91 jours.
- erreur de diagnostic du fait d'une présentation clinique atypique peu évocatrice d'une tumeur cérébrale. C'est le cas d'un patient souffrant d'une cardiopathie sur valvulopathie aortique connue faisant évoquer un AVC et réaliser le bilan approprié (retard de 35 jours), et de manifestations purement « fonctionnelles » dans un autre cas entraînant un retard de 17 jours.
- dans un cas, devant l'existence de lésions multifocales et un tableau clinico-biologique évocateur, un diagnostic de sclérose multifocale à forme pseudo-tumorale avait été évoqué (retard évalué à 10 jours).

Le délai entre le 1^{er} signe neurologique et le 1^{er} examen neuroradiologique est en moyenne de 19,42 jours +/- 22,73 (médiane 10, mini 1 maxi 91 jours).

Le délai entre le premier examen neuroradiologique et l'entrée à l'hôpital neurologique est en moyenne de 10 jours, extrêmes de 0 à 40 jours. Les plus longs délais étant expliqués par le diagnostic de métastase (s) ou de carcinomatose méningée entraînant des retards de transfert de 21 à 40 jours (28 jours en moyenne) du fait de la réalisation du bilan étiologique dans le service de prise en charge initiale. Une patiente a bénéficié d'un traitement anti tuberculeux d'épreuve avec un retard diagnostique de 18 jours et deux patients ont bénéficié d'un bilan exhaustif devant un syndrome vertigineux entraînant un retard évalué de 8 à 15 jours.

Le délai entre le 1^{er} examen neuroradiologique et l'entrée à l'hôpital neurologique est en moyenne de 21,24 jours +/- 20,08 (médiane 14, extrêmes 5 a 77 jours).

Le délai entre l'entrée à l'hôpital neurologique et la biopsie s'étale de 1 (biopsie « programmée » après une consultation) à 469 jours (moyenne 17 jours, médiane de 14 jours). Au cours d'une hospitalisation la biopsie en l'absence de contre indication est le plus souvent obtenue dans les 10 jours. Cependant, hormis un délai de 469 jours pour un patient pour lequel l'errance diagnostique relative à la présentation tout à fait atypique de la tumeur cérébrale ayant finalement conduit à un traitement antiviral d'épreuve puis 15 jours plus tard à la biopsie cérébrale, les retards sont essentiellement dûs à la régression des lésions sous corticoïdes retardant la biopsie de 56,77 jours (une partie du retard étant dû au choix de la patiente, retard dû à la corticothérapie estimé à 31 jours) et 105 jours, et 1 patient ayant une localisation inaccessible à un geste biopsique retardant celle-ci de 59 jours.

Le délai entre la biopsie et le J0 de la chimiothérapie va de 4 à 40 jours (moyenne 17 jours, médiane 15 jours). Le retard de 40 jours est dû à la patiente. Dans les cas où le diagnostic de LCP est suspecté le délai moyen est de 12,6 jours (médiane 13,5 jours), alors que l'absence d'orientation porte le délai moyen à 18 jours (médiane 15 jours). Dans ce cas le retard à la mise en route de la chimiothérapie est dû au délai d'obtention des examens complémentaires pour éliminer une métastase cérébrale d'un lymphome systémique et pour évaluer l'extension du LCP aux tissus

oculaires et au reste du système nerveux, dans un cas il est aussi du à la recherche d'une confirmation diagnostique anatomopathologique.

Le délai entre la biopsie et le J0 de la CA est en moyenne de 17,29 jours +/- 9,382 (médiane 14, extrêmes 4 et 40 jours).

Comparaison entre délai pré-thérapeutique et survie sans récurrence.

Pour les patients ayant obtenu une réponse complète :

Les délais pré-thérapeutiques à partir du premier signe neurologique sont de 109, 53, 51, 38, 47, 59, 81, 47, 41, 164, 55, 66, 57, 56 et 56 jours.

Moyenne 71, 9 jours +/- 40,7, médiane 56.

Les délais pré-thérapeutiques à partir du premier signe non neurologique sont de 200, 235, 81, 152 et 268 jours (moyenne 104,3 jours +/- 74,5, médiane de 64,5 jours) pour les cinq patients ayant respectivement une SSR de 15, 21, 25+, 85+ et 237+.

Les délais de survie sans récurrence (SSR) sont respectivement de 15, 21, 25 +, 28, 42 +, 59 +, 69 +, 82 +, 85 +, 87, 117 +, 122, 145 +, 237 et 294 + semaines.

Moyenne 95,2 semaines +/- 80,1, médiane 82.

Cette relation éventuelle entre SSR et délai entre premier signe neurologique et début du traitement est analysée par un test de corrélation (en assimilant la survie des patients n'ayant pas eu de rechute à la SSR).

(n : 15, Pente : -0,2096 , y Orig. : 108,9 , ET pente : 0,6845 , ET Orig. : 49,57 , ET Est : 82,84 , r : -0,08462 , t : -0,3062 , ddl : 13 , p = 0,7643).

Il ne semble donc pas y avoir de relation entre survie sans récurrence et délai pré-thérapeutique en prenant en compte les réserves suivantes :

- le délai de SSR pour les patients n'ayant pas eu de rechute au moment de la clôture de l'étude est assimilé à la durée de survie sans récurrence, ce qui induit un biais puisque même en admettant que tous ces patients rechuteront le délai de SSR est supérieur à la durée de survie au moment de la clôture de l'étude.

- Un patient est décédé de façon certaine d'une embolie pulmonaire (à 25 + semaines) et donc en aucune manière directement de la maladie tumorale lymphomateuse. Il s'agit donc d'une sous-estimation de cette durée potentielle de survie sans récurrence.

- Enfin cette relation éventuelle ne concerne que les patients ayant eu une RC en cours de traitement chimiothérapique et intéresse un sous-groupe de patients.

Un test de corrélation entre SSR et délai pré-thérapeutique à partir du premier signe clinique montre une valeur de p de 0,8365.

(n = 15 , Pente: 0,06039 , y Orig. : 88,85 , ET pente: 0,2868 , ET Orig. : 36,98 , ET Est: 83 , r: 0,0583 , t: 0,2106 , ddl : 13).

Comparaison entre le délai pré-thérapeutique et la survie.

Pour les patients décédés (les seuls dont la durée réelle de survie est connue) :

- à partir des signes cliniques : p = 0,2983.

(n: 17 , Pente: 0,06547 , y Orig. : 30,94 , ET pente: 0,06077 , ET Orig. : 11,78 , ET Est: 34,25 , r: 0,268 , t: 1,077 , ddl : 15).

- à partir des signes neurologiques : p = 0,0975.

(n: 17 , Pente: 0,1075 , y Orig. : 28 , ET pente: 0,06082 , ET Orig. : 10,35 , ET Est: 32,34 , r: 0,4151 , t: 1,767 , ddl : 15).

Pour le groupe entier (avec la réserve d'assimiler la survie au moment de la clôture du recueil de données à la survie réelle) :

- à partir des premiers signes neurologiques : p = 0,9842.

(n : 31 , Pente : -0,002726 , y Orig. : 77,23 , ET pente: 0,1364 , ET Orig. : 17,92 , ET Est: 76,12 , r: -0,003711 , t: - 0,01999 , ddl : 29).

- à partir des premiers signes cliniques : p = 0,7392.

(n: 31 , Pente: 0,04079 , y Orig. : 72,41 , ET pente: 0,1213 , ET Orig. : 19,3 , ET Est: 75,98 , r: 0,0623 , t: 0,3362 , ddl : 29).

Pour le groupe des patients décédés et après élimination des patients dont le décès n'est pas imputable à la progression tumorale :

- à partir des premiers signes neurologiques : $p = 0,33$.

(n: 13 , Pente: 0,1806 , y Orig. : 27,91 , ET pente: 0,1773 , ET Orig. : 18,88 , ET Est: 34,23 , r: 0,2937 , t: 1,019 , ddl : 11).

- à partir des signes premiers cliniques : $p = 0,9851$.

(n: 13 , Pente: -0,002246 , y Orig. : 44,8 , ET pente: 0,1179 , ET Orig. : 17,11 , ET Est: 35,81 , r: -0,005742 , t: -0,01904 , ddl : 11).

Le seul élément approchant la significativité statistique est la relation entre la survie réelle des patients déjà décédés au moment de la clôture de l'étude et leur délai pré-thérapeutique à partir du premier signe neurologique. Nous sommes conscients que ces éléments sont biaisés par le fait qu'il ne s'agit plus de la série globale mais d'un sous-groupe de mauvais pronostic, cependant le seul pour lequel la durée réelle de survie soit connue, et compte tenu du peu de recul évolutif de cette étude.

Influence de la corticothérapie.

Réponse aux corticoïdes et âge des patients.

16 patients ont eu un contrôle radiologique de la tumeur après instauration de la corticothérapie et avant biopsie. 9 avaient une régression de la taille des lésions (âge moyen 58 +/- 11,28 ans, médiane 56,5 ans) et 7 montraient une stabilité ou une augmentation de la taille des lésions (âge moyen 69,17 +/- 5,88 ans, médiane 67 ans). La différence est significative selon le test t de Student $p = 0,043$.

(intervalle de confiance de la différence à 95 % : -21,92 à -0,4169 , $t = -2,228$ avec 13 degrés de liberté).

Corticothérapie et survie.

21 patients ont bénéficié d'une corticothérapie préalable à la biopsie, celle-ci est évaluée à partir des feuilles de traitement et des courriers du dossier du service de neurologie du CHU de Nancy. Cependant certaines approximations ont été faites qui apportent une fiabilité relative à nos résultats :

- le traitement en dehors du service de neurologie a été évalué selon le principe de doses décroissantes au cours de l'hospitalisation en cas de bonne réponse clinique selon un schéma standard appliqué dans le service de neurologie du CHU de Nancy et en fonction de la dose quotidienne au moment du transfert dans ce service.

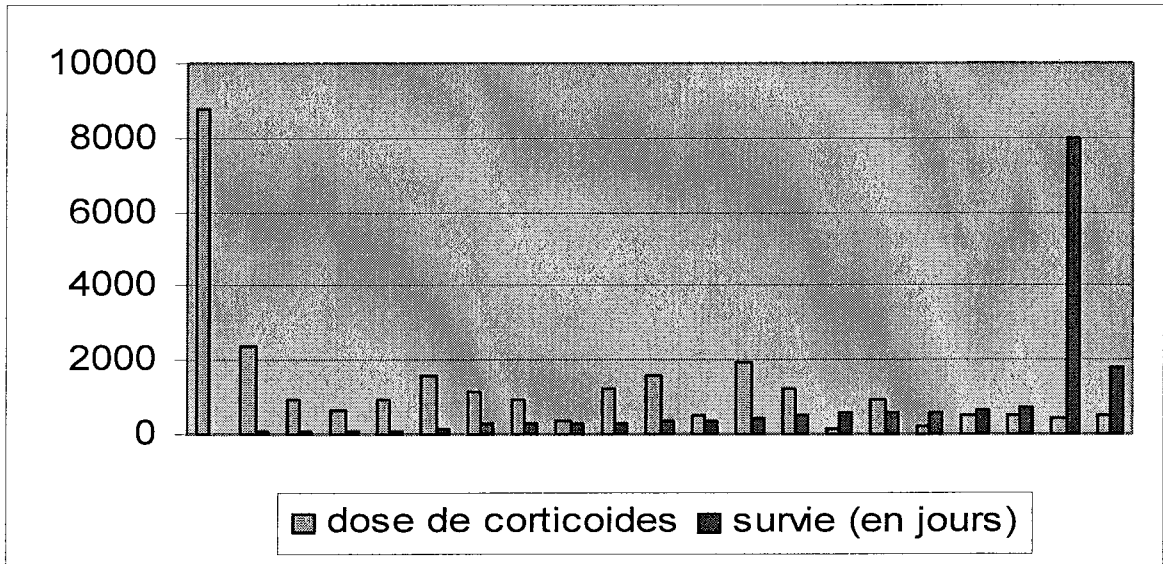
- de même pour les patients dont le bilan s'est fait complètement à l'extérieur d'une structure hospitalière.

- la durée et la dose du traitement lors d'une hospitalisation en neurochirurgie (CHU de Nancy) sont basées sur un protocole relativement standardisé de modification des doses après le geste biopsique en vigueur dans ce service.

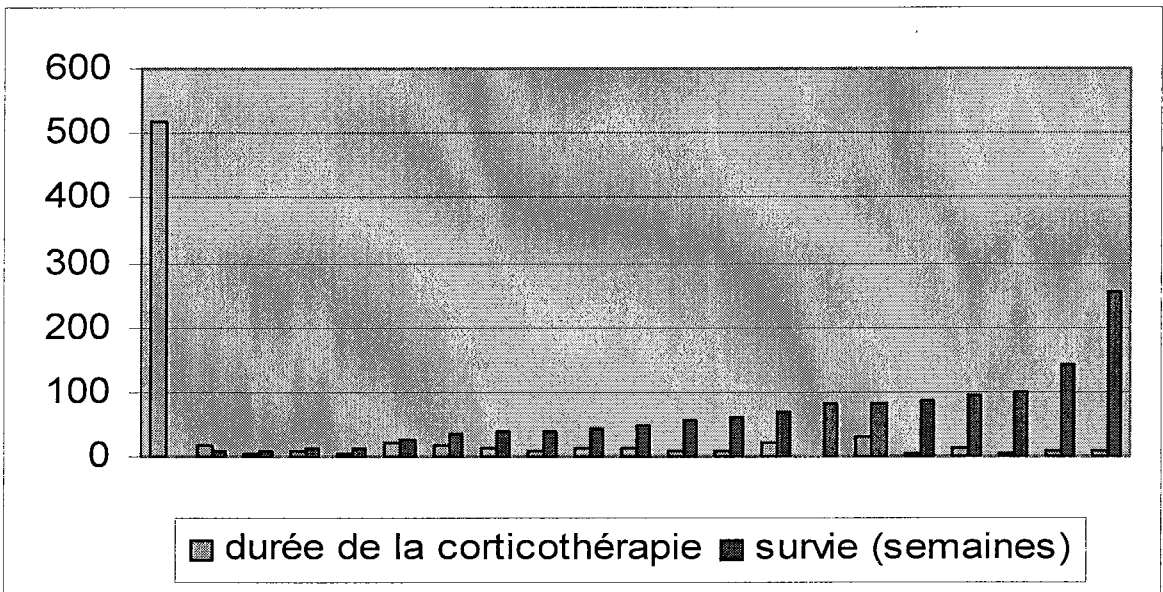
- nous sommes amenés à étudier la corticothérapie avant biopsie comme éventuel facteur prédictif de survie après traitement, il est possible qu'il ait été préférable d'étudier la corticothérapie jusqu'au J0 de la chimiothérapie d'attaque. Cependant nous pensons que la première est plus parallèle à l'évolution clinique du patient, par ailleurs une fois la biopsie réalisée le traitement étiologique est rapidement mis en œuvre et le délai n'excède pas quelques jours, bien inférieur à la durée de la corticothérapie pré-biopsique (et donc les données relatives ne varient qu'assez peu entre les deux groupes de variables étudiées, hormis peut-être pour la durée d'arrêt des stéroïdes ?).

-les doses ont été calculées en équivalant de méthyl-prednisolone dans les rares cas où il ne

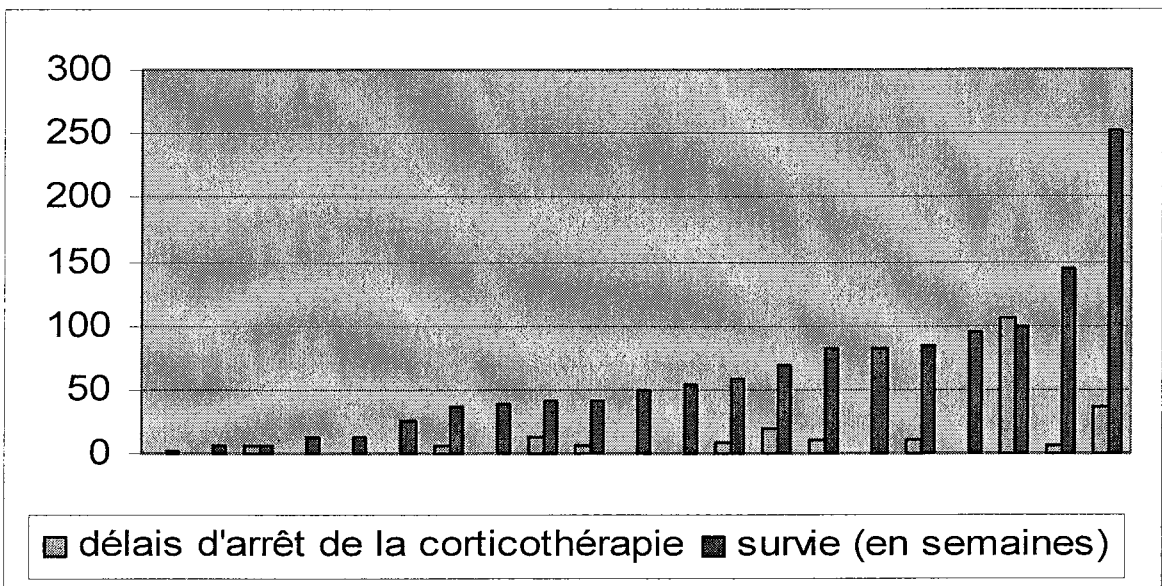
La Figure 1 ci-dessous illustre la relation entre la survie de chaque patient décédé et la dose de corticoïdes (en mg de méthyl – prednisolone) reçue avant la biopsie.



La Figure 2 ci-dessous illustre le rapport entre la survie de chaque patient décédé et la durée (en jours) de la corticothérapie avant la biopsie.



La Figure 3 suivante illustre la relation entre la survie de chaque patient décédé et le délai d'arrêt des corticoïdes (en jours) avant la biopsie.



s'agissait pas de la molécule utilisée.

- dans les quelques cas où il y a eu une fenêtre de corticothérapie (dans le but de rendre possible la biopsie cérébrale suite à une grande sensibilité tumorale à la corticothérapie) seules les doses et durées de la seconde période de traitement ont été prises en compte, comme si la première cure n'avait pas eu de rôle et qu'il s'agissait d'un « nouveau » LCP.
- enfin il s'agit, là encore, d'un sous-groupe avec son cortège de biais statistiques.

Dose totale de corticoïdes et survie.

La dose moyenne de corticothérapie est de 1279 +/- 1729 (médiane de 936, 128 à 8748 mg d'équivalent de méthyl-prednisolone). Les tests de corrélation ne montrent pas de corrélation entre la survie et la dose totale de corticoïdes reçus avant la biopsie. $p = 0,4126$.
(n : 21 , Pente : -0,1782 , y Orig. : 996,2 , ET pente: 0,2128 , ET Orig. : 465,2 , ET Est: 1715 , r: -0,1887 , t: -0,8378 , ddl : 19).

La figure 1 (page ci-contre) illustre la relation entre la survie de chaque patient décédé et la dose de corticoïdes.

Durée de la corticothérapie et survie.

La durée moyenne de la corticothérapie est de 33, 74 jours +/- 106,2 (médiane de 10, 2 à 520 jours). Les tests de corrélation ne montrant pas de relation avec la survie. $p = 0,291$.
(n: 21 , Pente: -0,1243 , y Orig. : 66,08 , ET pente: 0,1144 , ET Orig. : 13,07 , ET Est: 56,86 , r: -0,2418 , t: -1,086 , ddl : 19).

La figure 2 (page ci-contre) illustre le rapport entre la survie de chaque patient décédé et la durée de la corticothérapie.

Délais sans corticoïde avant la biopsie et survie.

La durée du délai de fenêtre de corticothérapie est en moyenne de 11,65 +/- 23,05 jours (médiane 6 jours, 0 à 105 jours). La relation entre survie et délais d'arrêt de la corticothérapie approche la significativité statique. $p = 0,05782$.
(n: 21 , Pente: 1,028 , y Orig. : 50,31 , ET pente: 0,5092 , ET Orig. : 12,88 , ET Est: 53,17 , r: 0,4203 , t: 2,019 , ddl : 19).

La figure 3 (page ci-contre) illustre la relation entre la survie de chaque patient décédé et le délai d'arrêt des corticoïdes.

Réponse radiologique à la corticothérapie et survie.

9 patients ont une régression tumorale sous corticoïdes (médiane de survie 78,5 semaines) et 7 une stabilité ou une progression (médiane de survie 18 semaines). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,549$, test du log-rank).

Traitements.

Protocole thérapeutique.

Le traitement chimiothérapique était donné lors du traitement d'attaque puis en cas de réponse complète ou partielle pendant 5 (protocole EORTC) ou 6 cures (protocole LCP 94 M3) d'entretien ou jusqu'à récurrence tumorale ou manifestation systémique de la maladie. Le traitement de seconde ligne en cas de localisation neurologique était la radiothérapie dans la quasi-totalité des cas et la chimiothérapie en cas d'extension systémique et dans un cas de récurrence tumorale.

Protocole :

- 6 semaines entre les J0 de chaque traitement (CA et CE, et CE et CE). En cas de toxicité la date de la cure d'entretien est reportée de semaine en semaine en fonction des données biologiques.

- Traitement d'attaque :

- diurèse alcaline 2 l/m².j débutée 12 heures avant l'administration du méthotrexate et au moins jusqu'à 48 heures après en fonction des taux sanguins résiduels par, en alternance, sérum glucosé à 5 % et bicarbonate de sodium à 1,4 pour mille par flacon de 500 ml, de J0 à J4 de J9 à J13, et de J19 à J23.

- gransétron 3 mg en IV sur 15 mn à J1 et J2, renouvelé si nécessaire une à deux fois sur les 24 heures.

- méthotrexate IV en perfusion sur 30 minutes, 1, 2 ou 3 g/m² à J1, J10, J20 (la dose est fonction de l'âge du patient, initialement les patients de 60 ans et plus recevaient 1 g/m² puis, devant la bonne tolérance, la dose fut portée à 2 g/m², ceux de moins de 60 ans, en l'absence de contre-indication, recevaient 3 g/m²).

- acide folinique IVD ou PO de J2 à J24 :

- de J2 à J5, de J8 à J14 et de J21 à J24 : 25 mg quatre fois par jour.

- à J6, J7, J16 et J17, :10 mg quatre fois par jour.

- méthyl-prednisolone 60 mg/m² j en IV lente sur 2 à 5 minutes de J1 à J20.

- méthotrexate intrathécal 15 mg à J1, J5, J10, J15, J20.

- aracytine intrathécale 40 mg à J1, J5, J10, J15, J20.

- CCNU per os 40 mg/m² j à J1.

- procarbazine 60 mg/m² j per os de J1 à J7.

- alcalinisation par boisson eau de Vichy et gélules de bicarbonate PO tel que le PH urinaire reste > 7.

- surveillance biologique :

- méthotrexatémie et ionogramme sanguin à J2, J3, J4, J11, J12, J13, J20, J21 et J22.

- NF, plaquettes, ionogramme sanguin, calcémie, enzymes hépatiques et créatininémie à J4, J7, J9, J11, J13, J15 et J20.

- Traitement d'entretien :

- méthotrexate IV 1, 2, 3 g/m² à J1.

- acide folinique, 15 mg toutes les 6 heures à J2, J3, J4, J5.

- gransétron 3 mg en IV sur 15 mn à J1 et J2, renouvelé si nécessaire une à deux fois sur les 24 heures.

- méthyl-prednisolone 60 mg/m².j en IV L de J1 à J3.

- méthotrexate intrathécal 15 mg à J1.

- aracytine intrathécale 40 mg à J1.

- CCNU (bélustine) 40 mg/m².j à J1.

- procarbazine 60 mg/m² j per os de J1 à J7.

- bicarbonate en gélules PO tel que le PH urinaire reste supérieur à 7.

- surveillance biologique : méthotrexatémie et ionogramme sanguin à J2, J3, J4.

Critères de réponse au traitement et indications pour un traitement de seconde ligne.

Sur le plan neuroradiologique si le diagnostic initial reste incertain et peut seulement être évoqué devant certains aspects relativement spécifiques (la spécificité croissant à mesure que diminue la fréquence du signe observé), le plus souvent la constatation d'une tumeur cérébrale conduira à la biopsie stéréotaxique ou à l'exérèse chirurgicale, l'une ou l'autre ayant ses avantages et ses inconvénients, nous y reviendrons en fonction du type de tumeur (essentiellement gliome ou lymphome, mais aussi processus infectieux ou inflammatoire) et de l'état du patient. Les problèmes sont de tout autre intérêt et importance sur la prise en charge thérapeutique et donc le pronostic, les examens neuroradiologiques étant la pierre angulaire de la détermination du degré de la réponse. Bien entendu les données cliniques et biologiques (particulièrement celles de l'examen du LCR) doivent être prises en compte, mais elles s'avèrent rarement présentes même en cas de récurrence authentique, et n'ont en fréquence qu'une importance toute relative du fait de leur manque de sensibilité (voir, par exemple, les cas de notre série où il existe des signes médullaires ou périphériques et un LCR normal).

Réponses aux traitements.

Généralités.

Sur les trente deux patients composant cette série, une patiente est décédée de la progression tumorale avant tout traitement chimiothérapique et après chirurgie qualifiée de macroscopiquement totale. Trente et un patients ont débuté une chimiothérapie d'attaque, deux sont décédés en cours de traitement de progression tumorale, dix neuf ont débuté une chimiothérapie d'entretien et treize ont reçu toutes les cures du protocole. Dix patients ont reçu une radiothérapie dont cinq étaient en échec de la chimiothérapie d'entretien et quatre en échec de la chimiothérapie d'attaque, une patiente avait un état général contre-indiquant l'instauration de la chimiothérapie d'entretien.

La réponse est basée

- sur l'évolution clinique.
- sur celle des données du LCR.
- sur l'évolution des prises de contraste pathologiques en neuroradiologie selon les critères de Mac Donald :
 - réponse complète (RC) : disparition de toute prise de contraste pré-thérapeutique.
 - réponse partielle (RP) : régression de plus de 50 % de la taille des prises de contraste pré-thérapeutiques.
 - maladie stable (MS) : régression 50 % ou moins ou augmentation de moins de 25 % de la taille des prises de contraste pré-thérapeutiques.
 - maladie progressive (MP) : augmentation de 25 % ou plus des prises de contraste antérieures ou apparition de nouvelles lésions.

Cependant persistent des anomalies neuroradiologiques dont la nature ne pourra être précisée qu'avec le recul évolutif, il n'est pas de nos compétences et donc dans les objectifs de ce travail de préciser de façon détaillée ces éléments, de même que la comparaison IRM et TDM au stade initial et en cours d'évolution.

Les patients présentant de nouvelles anomalies évocatrices de maladie lymphomateuse à l'examen ophtalmologique sont considérés en MP.

Toutes les anomalies cytologiques du LCR ont régressé sous traitement. Les patients voyant apparaître des cellules néoplasiques dans le LCR en cours de traitement sont considérés en maladie progressive même en « RC » neuroradiologique cérébrale.

Influence de la chirurgie.

Trois patientes ont eu une exérèse chirurgicale. Tous ont bénéficié d'une corticothérapie importante dans les suites de l'intervention.

Une patiente a une exérèse macroscopiquement totale, le TDM réalisé 25 jours plus tard et à la veille de l'instauration de la chimiothérapie montre, en dehors de la cavité d'exérèse, une discrète prise de contraste médiale.

Une autre patiente a un contrôle tomодensitométrique 2 jours après une exérèse macroscopiquement totale, celui-ci ne montre pas de prise de contraste pathologique et en dehors de la cavité opératoire uniquement un important œdème hémisphérique gauche. 10 jours plus tard un nouveau TDM montre une discrète prise de contraste entourant la cavité post-opératoire. 39 jours plus tard, suite à l'apparition de troubles de la conscience dans un contexte de dégradation clinique majeur qui conduira au décès avant tout autre recours thérapeutique, le TDM (pré-mortem) montre une récurrence hémisphérique gauche massive accompagnée d'un important œdème et d'un engagement sous falcoriel et temporal.

Enfin nous n'avons pas trace de contrôle neuroradiologique pré-chimiothérapique de la patiente ayant eu une exérèse partielle.

Réponse à la corticothérapie.

La réponse à la corticothérapie est étudiée à partir des comptes rendus des examens neuroradiologiques réalisés à des moments variés après son instauration et avant la chimiothérapie d'attaque. Ces examens sont faits en complément des examens tomодensitométriques initiaux, soit en imagerie par résonance magnétique (IRM), soit en tomодensitométrie (TDM), réalisées lors de la biopsie ou de contrôle sur indication clinique ou à titre évolutif, et bien sûr uniquement pour les patients n'ayant pas eu de chirurgie. La régression tumorale n'est pas quantifiée.

Parmi les 23 patients ayant eu un contrôle neuroradiologique avant la chimiothérapie d'attaque :

- 16 patients ont bénéficié d'une corticothérapie :
 - 9 (56 %) patients montrent une « régression » des lésions : 2 une disparition (dont 1 à deux reprises), 3 (19 %) une réponse partielle (régression de 50 % et 90 %) selon les critères de Mac Donald, 4 une régression non quantifiée.
 - 2 patients (12 %) montrent une stabilité des lésions.
 - 3 patients (19 %) une progression.
- 7 patients n'ont pas reçu de corticothérapie :
 - 3 (41 %) ont une régression lésionnelle.
 - 1 (14 %) une stabilité lésionnelle.
 - 3 (35 %) une maladie progressive.

Si l'influence de la corticothérapie initiale ne peut être niée, l'évaluation de son impact reste difficile compte tenu de la multitude des molécules, des modalités et des périodes d'administration, des conditions non standardisées de réalisation des examens neuroradiologiques et surtout le fait que les deux groupes (corticothérapie versus absence de celle-ci) ne soient pas homogènes et donc statistiquement comparables, l'instauration ou /et la poursuite de la corticothérapie est indiquée par l'état du patient. Sous ces réserves plusieurs remarques peuvent être faites :

- la réponse à la corticothérapie est de l'ordre de 56 % et la disparition des lésions survient dans 12 % des cas dans notre série.
- Si la régression lésionnelle spontanée est observée dans 41 % des cas en l'absence de corticothérapie, la disparition ne l'est jamais dans ce groupe.
- comme on pouvait s'y attendre la progression lésionnelle touche plus de patients en l'absence de traitement.
- ces éléments, outre la réponse à la corticothérapie, soulignent le génie évolutif spontané du LCP (en l'absence de données erronées ou omises dans les dossiers).

Réponses à la chimiothérapie d'attaque.

Sur 32 patients inclus dans cette série

- la chimiothérapie d'attaque n'a pu être menée à son terme selon le protocole et les doses prévues chez 4.

- Une patiente âgée de 69 ans est décédée avant son instauration.

- Une patiente âgée de 65 ans a présenté une toxicité hépatique majeure (dose de méthotrexate à 1 g/m²) contre indiquant sa poursuite et la patiente est décédée de la progression tumorale avant tout recours à un autre traitement.

- L'état d'un patient âgé de 60 ans s'est dégradé au cours du traitement (une seule dose de méthotrexate à 1 g/m²) du fait de la progression tumorale motivant un transfert en unité de réanimation ou il décédera quelques jours plus tard.

- Un patient âgé de 30 ans présenta une insuffisance rénale aigue suite à la première dose de 3 g/m² de méthotrexate (cinétique lente d'élimination), les doses suivantes furent réduites à 2 g/m².

- 29 patients ont pu bénéficier de la chimiothérapie d'attaque et ont pu être évalués.

- 9 patients (29 %, des 31 ayant débuté le traitement) ont obtenu une réponse complète dont 4 avaient une corticothérapie au moment de l'évaluation et dont une avait au préalable eu une exérèse chirurgicale macroscopiquement totale.

- 10 (32 %) étaient en réponse partielle dont 4 sous corticothérapie et une avait eu une exérèse chirurgicale partielle.

- 6 (19 %) en maladie stable (tous sous corticoïdes). 1 de ces patients avait eu un report de la seconde cure et une diminution de dose de MTX du fait de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë après la première cure.

- 4 (13 %) avaient une maladie progressive dont 2 sous corticoïdes.

L'éventualité d'une corticothérapie au moment de l'évaluation clinico-radiologique post CA est estimée à partir des feuilles de traitement des patients lors de leur hospitalisation.

Influence de la corticothérapie lors de l'évaluation post-traitement d'attaque, la réponse incomplète post-CA peut-elle être masquée par une corticothérapie en cours ? .

- sur neuf patients en RC post -CA :

- quatre étaient évalués sous corticothérapie :

- deux sont en vie et libres de récurrence après poursuite de la RC post -CE à 42 + et 85+ semaines du J0 de la CA.

- un est en vie et libre de récurrence après rechute en cours de CE et RC post -radiothérapie à 82 + semaines.

- une est décédée d'une rechute méningée (en RC cérébrale) suite à la CE, à 36 semaines.

- cinq étaient évalués sans corticothérapie :

- deux sont en vie et libres de récurrence post -CE à 69+ et 145 + semaines.

- un est en récurrence tumorale cérébrale après RC post -CE à 252 + semaines.

- un est décédé de récurrence tumorale après RC post -CE à 100 semaines de la CA.

- une est décédée de récurrence tumorale après la radiothérapie post-CA à 49 semaines.

- sur dix patients évalués en RP post -CA :

- quatre recevaient une corticothérapie :

- une est en survie sans récurrence après RC post -CE à 59 semaines de la CA.

- un en RC post -CE2 est décédé d'une embolie pulmonaire (après la CE3) à 5 + semaines.

- une en RP post -CA est décédée d'une hémorragie intratumorale en cours de CE1.

- une en RP post -CE1 était en RC post-radiothérapie et survie sans récurrence à 101 + semaines.

- six ne recevaient pas de corticoïdes :

- deux en RC post -CE sont en vie et libres de maladie à 117 + et 294 + semaines.

- une en RC post -CE récidivait sous la forme d'une méningite lymphomateuse (en «RC cérébrale») est actuellement en vie à 40 semaines en cours de traitement.

- une est perdue de vue à 144 + semaines après RC post -CE1 et deux récurrences cérébrales, la première traitée par chimiothérapie, la seconde par radiothérapie.

- un en RP post -CE, en RC post -radiothérapie est en vie à 253 + semaines en rechute

systémique (ganglionnaire sus-claviculaire bilatérale et médiastinale) en cours de traitement.

- un bénéficiait d'une radiothérapie après la CA du fait de la récurrence tumorale survenue après report (et finalement non -délivrance) de la première cure du traitement d'entretien, il obtenait une nouvelle réponse partielle puis décédait à 38 semaines du J0 de la CA.
- les six patients en MS post- CA étaient sous corticothérapie.
- quatre patients étaient évalués en MP post -CA, les quatre décédèrent de la progression de la maladie, deux avaient été évalués sous corticoïdes et deux en leur absence.

La corticothérapie n'étant le plus souvent poursuivie au moment de cette évaluation que lorsque rendue nécessaire par l'état du patient, les données des deux groupes (présence versus absence d'une corticothérapie), ne sont donc pas comparables par les tests statistiques. On devra se contenter de quelques observations subjectives sur l'influence de la corticothérapie sur la fiabilité de la détermination de la réponse tumorale lors de cette évaluation comparée à l'évolution ultérieure (faisant donc abstraction du rôle des traitements et des aléas intermédiaires) :

- dans le groupe ayant obtenu une RC il ne semble pas y avoir de différences à long terme entre les patients des deux groupes.
- le groupe réponse partielle (10 patients) comprend un grand nombre de décès d'autres causes et de non-respect du protocole, ne permettant pas d'en tirer quelque conclusion pertinente.
- enfin une éventuelle incidence de la corticothérapie sur l'évaluation de la réponse devrait pouvoir se révéler dans des séries d'effectifs plus importants.

Réponses à la chimiothérapie complète.

Durant le traitement tous les patients recevaient une corticothérapie durant 10 à 20 jours au minimum en intercure dans le cadre de la décroissance thérapeutique après la cure d'attaque ou d'entretien. Les examens neuroradiologiques de contrôle étant le plus souvent réalisés hors hospitalisation (pour les patients dont l'état clinique le permettait) et il n'est pas possible de connaître l'éventualité de la prise de corticoïdes au moment de l'examen.

Cependant, l'importance de cette donnée dans le cadre de ce protocole semble relative, puisque l'objectif principal n'est pas d'étudier l'aspect neuroradiologique des lésions en elles-mêmes, mais de déterminer leur évolution, en sachant qu'en cours de traitement d'entretien la plupart des patients ayant une réponse complète ne recevaient plus de corticothérapie et que les auteurs estiment le délai d'arrêt du traitement nécessaire à l'absence de retentissement en neuroimagerie à 15 jours environ, ce délai n'étant lui-même qu'une évaluation comme le montre l'influence de la corticothérapie sur les délais pré-biopsiques étudiés préalablement dans cette série. De plus nous avons pu évoquer la nature apparemment marginale du rôle de ces médicaments lors des évaluations suite à la CA (supposée être identique lors des évaluations au cours des chimiothérapies d'entretien).

Parmi les 29 patients évalués après la chimiothérapie d'attaque

- 19 ont pu débuter la chimiothérapie d'entretien, et 13 l'ont menée à son terme, 8 selon le protocole OERTC (5 cures d'entretien) et 5 selon le LCP 94 M 3 (6 cures d'entretien).
 - sur ces 13 patients :
 - 11 obtiennent une RC après la chimiothérapie d'entretien (7 /8 selon l'OERTC et 4/5 selon le LCP 94 M3). Parmi ces 11 patients
 - 5 et 1 (respectivement selon le protocole OERTC et LCP 94 M3) étaient en RC après la CA. Parmi ces 6 patients :
 - 2 ont présenté une récurrence cérébrale, tous deux traités initialement selon le protocole OERTC. 1 patient âgé de 70 ans (doses de méthotrexate à 1 g /m²) récidivait 87 semaines après le J0 de la CA, recevait une nouvelle cure de chimiothérapie d'entretien du même type (MTX 2 g /m²) et décédait d'une surinfection broncho-pulmonaire à 100 semaines du J0 de la CA. L'autre patient, âgé de 49 ans (doses de méthotrexate à 3 g /m²) continuant à se plaindre de douleurs diffuses dans un contexte d'éléments pseudodépressifs, récidivait objectivement à 230 semaines du J0 de la CA ; il bénéficia alors d'un nouveau traitement d'attaque de type OERTC (MTX à 3 g /m²) ; il est en vie en cours de traitement à 252+ semaines du J0 de la CA.

- les 4 autres (doses de méthotrexate à 1, 2, 2 et 3 g /m²) sont en vie et libres de récurrence à 145+, 69+, 85+ et 42+ semaines du J0 de la CA.

- 2 et 2 étaient en RP après la CA

- 1 âgée de 47 ans (protocole OERTC, dose de méthotrexate à 3 g /m²) récidivait en fin de traitement d'entretien, à 28 semaines du J0 de la CA sous la forme de sciatalgies en rapport avec une méningite lymphomateuse, elle est en vie à 40 + semaines en cours de traitement d'intensification par CYVE.

- les trois autres âgées de 20, 52 et 75 ans (doses de méthotrexate à 1, 3 et 3 g /m²) sont en vie et libres de maladie à 117+, 59+ et 294+ semaines du J0 de la CA.

- 1 âgée de 51 ans, doses de méthotrexate à 3 g /m²) était en MS après la CA (LCP 94 M3) rechutait sous la forme d'une neurolymphomatose et recevait une radiothérapie. elle récidivait par la suite sous forme d'un lymphome systémique, recevait de nouveau une chimiothérapie et décédait à 94 semaines suite à une infection ou à l'extension du lymphome.

- 1 patiente âgée de 47 ans en RC post -CA rechutait objectivement après la CE4 , recevait la cinquième cure (doses de méthotrexate à 3 g /m²) (RC après la CA persistance d'hypersignaux en T2) et décédait à 36 semaines du J0 de la CA de la progression de la maladie malgré la CE5.

- 1 patient d 52 ans (doses de méthotrexate à 3 g /m²) était en RP après la CA, restait en réponse partielle qualifiée de sub-totale après la CE3 et la CE 6 (LCP 94 M 3. Il bénéficiera d'une radiothérapie et obtiendra une RC. Il présentera une récurrence systémique à 210 semaines et était en cours de traitement à 253 + semaines. (il obtiendra une réponse complète par la suite).

- 6 patients ont débuté la chimiothérapie d'entretien sans pouvoir la mener à son terme :

- 1 patient (doses de méthotrexate à 2 g /m²), en RC après la CA, récurrence après la CE3. Il obtiendra une RC suite à la radiothérapie. Il était en vie à 82+ semaines du J0 de la CA.

- 1 patiente (doses de méthotrexate à 3 g /m²) en RP après la CA bénéficia d'une radiothérapie devant une stabilité lésionnelle après la CE1. Elle était en vie en RCP (réponse complète persistante) à 101+ semaines après le J0 de la CA.

- 1 patiente âgée de 67 ans, en RP post -CA (doses de méthotrexate à 1 g /m²), décède d'une hémorragie intratumorale à 14 semaines du J0 de la CA, 6 semaines après la CE1 en l'absence de progression tumorale en IRM.

- 1 patiente âgée de 53 ans, en RP après la CA (doses de méthotrexate à 3 g /m²), en RC cérébrale post -CE1, refuse la poursuite des cures d'entretien après la CE2. Elle récidivera à 122 semaines du J0 de la CA, obtiendra une réponse mineure après deux cures de COPADEM, refusera la troisième, bénéficiera d'une radiothérapie suite à une réponse mineure, puis refusera tout contrôle radiologique. Elle était en vie à 144+ et depuis perdue de vue.

- 1 patient âgé de 71 ans en RP après la CA (doses de méthotrexate à 1 g /m²), bénéficie de trois cures d'entretien (RC après la CE2) et décède après la CE3 à 25 + semaines d'une récurrence d'embolie pulmonaire (premier épisode après la CE2 traité par fibrinolyse et relais par anticoagulants oraux).

- 1 patient en MS après la CA (1ère dose de méthotrexate à 3 g /m², les autres à 2 g/m² devant l'apparition d'une toxicité rénale ayant entraîné un retard de 15 jours dans la poursuite de la CA entre la première et la deuxième dose) reçoit 3 cures d'entretien. L'évaluation à ce moment (LCP 94 M3) objective une stabilité lésionnelle et le patient bénéficiera d'une radiothérapie. Il décèdera à 77 semaines.

- 10 patients n'ont pas reçu de traitement d'entretien :

- 5 ont bénéficié d'une radiothérapie après la CA :

- 1 patiente était en RC après deux cures de CA mais fut victime d'une perforation sigmoïdienne qui contre-indiquait la poursuite de la chimiothérapie).

- 1 patient était en RP après la CA (doses de méthotrexate à 3 g /m²) mais ne se présenta pas à la CE1 et fut hospitalisé deux mois plus tard au cours d'une récurrence tumorale cérébrale.

- 1 patiente était en MS (doses de méthotrexate à 1 g /m²).

- 1 en MP après la CA (doses de méthotrexate à 3 g /m²).

- 1 patiente en MP post -CA (dose de MTX à 3 g /m²).

- 2 ont reçu un autre type de chimiothérapie : 1 âgée de 76 ans, en MS cérébrale post -CA d'un protocole de type CYVE (radiothérapie récusée devant l'état de la patiente) décèdera à 18 semaines de la CA (doses de méthotrexate à 2 g /m²) de la progression tumorale et d'un choc

septique. Une autre âgée de 49 ans, récidivant sous la forme d'un lymphome systémique abdominal, d'un protocole de type COPADEM (MS cérébrale post -CA, doses de méthotrexate à 3 g /m²) avant de décéder à 12 semaines du J0 de la CA suite au traitement (pneumopathie infectieuse) et à la progression tumorale.

-1 patiente âgée de 65 ans décède en MS à 7 semaines du J0 de la CA (doses de méthotrexate à 2 g /m²) en 24 heures suite à des troubles de la conscience dans un contexte infectieux alors que les examens neuroradiologiques ne retrouvent pas de progression tumorale. L'origine du décès ne peut être qu'hypothétique.

- 2 patientes respectivement âgées de 61 et 77 ans sont décédées de la progression de la maladie sans autre traitement. Une des deux patientes, en MP à 10 semaines du J0 de la CA (doses de méthotrexate à 1 g /m²), et pour laquelle une radiothérapie était programmée avait présenté un choc septique dû à une septicémie à staphylococcus aureus et une tétraparésie d'origine périphérique attribuée soit à l'état infectieux soit à la chimiothérapie. L'autre en MP à 9 semaines du J0 de la CA (doses de méthotrexate à 1 g /m²).

Sur l'ensemble de 31 patients ayant débuté le traitement chimiothérapique :

- 61 % pouvaient débuter le traitement d'entretien.
- 42 % le mènent à son terme, 36 % sont en réponse complète, 3 % en maladie stable, 3 % sont décédés d'une rechute méningée en RC cérébrale.
- 18 % ne vont pas au terme du traitement d'entretien, 6 % décédant pendant celui-ci d'une autre cause que la progression tumorale, 9 % reçoivent une radiothérapie du fait de la récurrence ou de la progression tumorale, 3 % abandonnent le traitement.
- 16 % ont d'emblée une radiothérapie après la CA, 7 % ont un autre protocole de chimiothérapie, 7 % décèdent de progression tumorale, 3 % de cause indéterminée.

Réponses à la radiothérapie.

Les modalités d'administration étaient les suivantes :

- 3 patients ont reçu une radiothérapie encéphalique totale de 40, 44 et 50 grays. Celui ayant reçu la plus faible dose fut en RP, les deux autres en RC.
- 6 patients reçurent une radiothérapie encéphalique totale de 24 grays pour cinq d'entre eux et de 30 grays pour le dernier, et une surimpression tumorale de 14 à 26 grays (14, 20, 20, 22, 22, et 26). Soit une dose tumorale totale de 40 à 50 grays (40, 44, 44, 46, 46 et 50). Une patiente ayant une uvéite diagnostiquée lors du bilan initial reçut une radiothérapie encéphalique totale incluant les deux globes oculaires (24 grays en 12 séances) suivie d'une surimpression du lit tumoral initial (26 grays).
- 1 patiente (en RC cérébrale) reçut, devant une neurolymphomatose touchant la racine C8 et le ganglion de Gasser, une radiothérapie de 30 grays sur le site tumoral initial et 44 grays sur la base du crâne et de C7 à D1.
- 10 patients ont bénéficié d'une radiothérapie, pour 9 sous forme de RET (pour une associée à une radiothérapie oculaire totale) :
 - 5 (50 %) ont obtenu une RC :
 - 1 patient âgé de 70 ans, en RC après la CA, récidivait après la CE 3. Il était en RCP à 82 + semaines du J0 de la CA (45 + du J0 de la radiothérapie) au moment de l'examen des dossiers.
 - 2 patients, en RP après CA et en RP persistante après CE1 pour une âgée de 39 ans et en RP après CE3 et CE6 pour l'autre âgé de 52 ans. Tous deux étaient en vie, la première (radiothérapie oculaire associée) en RCP à 101+ (86 + semaines du J0 de la radiothérapie), le second était à 253+ semaines du J0 de la CA (197 + du J0 de la radiothérapie) en récurrence systémique ganglionnaire cervicale bilatérale et médiastinale depuis 210 semaines après le J0 de la CA.
 - 1 âgée de 54 ans en RC après 2 /3 et après le complément de la CA, n'avait pas un état clinique adéquat pour recevoir la CE (perforation sigmoïdienne en cours de CA). Elle récidivait 21 semaines après le J0 de la radiothérapie (celle-ci ayant entraîné d'importantes anomalies évocatrices de leucoaraïose) et décédait 49 semaines après le J0 de la CA (38 du J0 de la radiothérapie).
 - 1 patiente âgée de 66 ans en MS après la CA, récidivait 34 semaines après la fin de la radiothérapie. La progression tumorale conduisit au décès 82 semaines après le J0 de la CA (20

du J0 de la radiothérapie).

- 4 (40 %) ont obtenu une RP :

- 1 patient âgé de 41 ans, en RP après la CA, montre une reprise évolutive tumorale après ne s'être pas présenté à l'évaluation clinico-radiologique prévue (5 semaines de retard), en RP sub-totale après la radiothérapie, récidive 7 semaines après la fin de la radiothérapie. La progression tumorale conduisit au décès 38 semaines après le J0 de la chimiothérapie CA (22 du J0 de la radiothérapie).

- 2 patientes âgées respectivement de 51 et 45 ans, en MP après la CA reçoivent une radiothérapie. La première obtiendra une réponse partielle à la radiothérapie, complète après une chimiothérapie associant les types COPA et CYVE, récidivera sous la forme d'une anémie hémolytique puis d'un lymphome systémique de localisation hépatique, elle décédera d'un choc septique à 75 semaines du J0 de la CA (68 du J0 de la radiothérapie) au cours d'une chimiothérapie de type CHOP. La seconde, s'aggrave en trois semaines, reçoit une cure de type CYVE, 22 semaines après le début de la radiothérapie, qui n'empêchera pas la progression lésionnelle et la patiente décède 40 semaines après le J0 de la radiothérapie (54 semaines du J0 de la CA, 44 du J0 de la radiothérapie).

- 1 patiente âgée de 51 ans en RP après la CA et en RC cérébrale après la CE 4, récidivait après la CE4 sous la forme d'une neurolymphomatose 44 semaines après le J0 de la CA. La radiothérapie ne permit qu'une réponse partielle. Après une chimiothérapie par protocole de type COP puis CYVE la patiente décède 94 semaines après le J0 de la CA (34 du J0 de la radiothérapie) d'un épanchement pleural irréductible en cours de chimiothérapie, dont l'origine évoquée est soit infectieuse soit lymphomateuse.

- 1 patient (10 %) âgé de 30 ans reste en MS après la radiothérapie. En MS après la CA il avait reçu 3 cures de CE et reçoit une radiothérapie après avoir objectivé une stabilité lésionnelle (LCP 94 M3), récidive 23 semaines après la fin de la radiothérapie décédera à 77 semaines du J0 de la CA (40 du J0 de la radiothérapie).

Retards dans la réalisation du protocole.

- 2 patients ont un retard dans la réalisation de leur traitement d'attaque. Le premier présente une toxicité rénale due au méthotrexate (3 g /m²) entraînant un retard de 15 jours entre la 1 ère et la 2 ème dose (que l'on administrera ainsi que les suivantes à 2 g /m²), il est en RP (limite de MS) post -CA, puis bénéficie de trois cures du traitement d'entretien (LCP 94 M3) au terme desquelles la maladie est stable, puis d'une radiothérapie. Trois mois plus tard on notera une reprise évolutive tumorale et il décède 5 mois après. La seconde présente après deux doses de MTX (3 g/m²) du traitement d'attaque une perforation sigmoïdienne entraînant un retard de 6 semaines et demie dans l'administration de la troisième dose puis, bien qu'en RC, elle reçoit une radiothérapie devant l'altération de son état du fait des conséquences de la perforation digestive. Elle montrera une RP à la radiothérapie, récidivera puis décédera de la progression tumorale (importantes images évocatrices de leucoaraiose en IRM).

- 6 patients ont un retard dans la réalisation du traitement d'entretien.

- un patient a un retard de 7 semaines entre la date prévue pour le J0 de la CE1 et la date réelle de réalisation. Ce patient est aussi celui qui avait présenté un retard entre la première et la deuxième cure d'attaque suite à une toxicité rénale. Ce second retard est expliqué par un changement de centre de prise en charge entre le traitement d'attaque et le traitement d'entretien.

- une patiente en RP post -CA et RC post -CE1 refuse de poursuivre le traitement après la CE2 et ce malgré la découverte d'une atteinte oculaire (qui a été interprétée comme préexistante à la CA). Elle récidive à 122 semaines du J0 de la CA et, obtiendra une réponse mineure après deux cures de COPADEM, refusera la troisième, bénéficiera d'une radiothérapie suite à une réponse mineure, puis refusera tout contrôle radiologique. Elle était en vie à 144 semaines du J0 de la CA (perdue de vue au moment de la conclusion de l'étude à 155 semaines).

- une patiente en RC post -CA décide de reporter la CE2 de 4 semaines elle restera en RC après le traitement d'entretien. Elle est en vie et libre de récidive à 69 + semaines du J0 de la CA.

- un patient en RP post -CA eu un report de la CE1 de 4 jours en RP qualifiée de sub-totale après la CE3 et la CE6 (LCP 94 M3), il est en vie à 252+ semaines, en récidive systémique depuis 210 semaines du J0 de la CA.

- un patient en RP post -CA a, de son fait, un retard de 5 semaines à l'initiation de la CE 1, se

présentant en récurrence, il reçoit une radiothérapie qui l'amène en RP sub-totale, récurrence 7 semaines après la fin de la radiothérapie, et décède à 38 semaines du J0 de la CA.

- une patiente âgée de 61 ans (MTX à 1 g/m²) présentera un choc toxi-infectieux secondaire à une lymphangite du membre supérieur à staphylocoque auréus (neutropénie sévère) motivant un transfert en réanimation entraînant un retard de 3 semaines dans l'évaluation clinico-radiologique post -CA, elle sera en MP et décèdera en l'absence de traitement complémentaire à 10 semaines du J0 de la CA.

En dehors d'un patient pour qui le retard est mineur, sur les 5 patients ayant un report en cours de traitement, une seule survivante au-delà de 144 + semaines, encore a-t-elle à ce moment, présenté deux récurrences cérébrales. Il est à noter que cette patiente n'avait bénéficié que de deux cures du traitement d'entretien (et qu'elle était, suite à la CE1, suspecte de localisation oculaire du LCP). La médiane de survie dans ce groupe de 7 patients est de 38 semaines à partir du J0 de la CA contre 82 pour les 32 patients de la série, sur ces données parcellaires il semble que les patients ne suivant pas rigoureusement le programme thérapeutique pourraient perdre des chances de survie. Il faut cependant tenir compte que certains patients, du fait du retard à la chimiothérapie et de progression de la maladie (inhérente ou non à ce retard) ou de modification de leur état clinique contre-indiquant la poursuite de ce traitement, ont bénéficié une radiothérapie et non du simple report du traitement de première ligne.

Les comparaisons des courbes de survie des deux groupes (retard thérapeutique versus suivi du protocole) par le test du log-rank donne une différence non significative (p = 0,810).

Evolution et état clinique des survivants lors de la dernière révision des dossiers (31.07.2000).

- nous allons maintenant examiner l'état des treize patients qui restent en vie au moment du dernier examen des dossiers. Celui-ci dépend de nombreux facteurs : l'état clinique initial avant chimiothérapie, les effets de la toxicité permanente des traitements et notamment l'existence d'une leucoencéphalopathie, enfin l'existence de séquelles des lésions tumorales disparues (processus locaux de destruction irréversible du parenchyme cérébral et éventuellement de réparation «non-sens »).
- leur état clinique est décrit à partir des données des observations des dossiers et des courriers, état clinique initial modifié des constatations signalées au cours du suivi (variable d'un patient à l'autre) jusqu'à l'instauration de la chimiothérapie d'attaque, état clinique final à partir du suivi des éléments du dossier de chacun.
- Une patiente âgée de 73 ans, se présente avec un syndrome cérébelleux, une difficulté d'attention et un manque du mot, une hémiparésie gauche aux trois étages, des signes d'HIC. La réponse à la corticothérapie est évaluée proche de 50 %, celles à la CA et aux cinq cures d'entretien sont qualifiées de RC. La leucoaraïose périventriculaire et sous corticale bilatérale radiologique apparaît après la CE1 et restera stable depuis. La patiente est en état clinique et radiologique stable depuis l'évaluation post -CE. Au dernier examen (85 + semaines) elle reste gênée par des troubles de la marche en rapport avec les séquelles d'une myopathie cortisonique, l'indice de karnofsky est à 70 et le MMS à 30 /30, il n'y a plus de signe neurologique focal.
- Une patiente âgée de 47 ans, se présentait initialement avec une hémiparésie gauche à prédominance brachiale, un syndrome frontal discret. On note une amélioration suite à la cure d'attaque avec régression sub-totale des troubles moteurs. Lors de la cinquième cure d'entretien ne persiste que qu'une légère malhabileté de la main gauche, l'IRM objective une RP , puis apparaissent des sciatalgies de rythme inflammatoire, des cellules lymphomateuses sont mises en évidence dans le LCR. La patiente est en cours de traitement par un protocole d'intensification, elle est vivante à 40 + semaines.
- un patient âgé de 70 ans, se présente avec un syndrome cérébelleux stato-cinétique, une discrète paralysie faciale gauche et des signes d'hypertension intracrânienne. Suite à la CA le syndrome cérébelleux seul persiste à un degré moindre et régressera progressivement et incomplètement au cours de la chimiothérapie d'entretien, à la fin de laquelle la réponse neuroradiologique est complète. Au moment de la CE5 l'IRM montre une récurrence localisée en un site différent de la localisation initiale. Le patient bénéficie d'une radiothérapie, il est depuis en RC persistante. Au moment de la clôture du recueil des données (82 + semaines du J0 de la CA, 45 semaines du J0

de la radiothérapie), il est stable depuis l'évaluation post -radiothérapie, asthénique, il persiste une instabilité avec sensations vertigineuses, on note une baisse des acuités auditive et visuelle, l'indice de karnofsky est à 70, le MMS à 30 /30. Il n'y a pas de signe de leucoaraïose et la réponse est complète persistante.

- une patiente âgée de 52 ans, atteinte d'un syndrome dépressif depuis deux ans, présente une baisse de l'acuité visuelle bilatérale associée à une hémiparésie droite, des troubles neuropsychiques discrets avec bradypsychie et désorientation temporo-spatiale. La réponse est considérée partielle à la CA, alors que les troubles moteurs et neuropsychiques ont partiellement régressé l'acuité visuelle reste identique. Suite à la chimiothérapie d'entretien la réponse est complète dès la CE1. La leucoaraïose apparue après la CA est confirmée, l'atteinte visuelle a partiellement régressé. Depuis l'évaluation post -chimiothérapie d'entretien ne persistent qu'un discret déficit de l'hémicorps droit, les séquelles neurocognitives et visuelles sont restées stables, avec troubles de l'orientation temporo-spatiale de l'attention, du calcul, du rappel, l'écriture et la lecture sont impossibles. L'autonomie est relative, l'indice de karnofsky est à 60, le MMS à 13 /30. La leucoaraïose est stable et la réponse tumorale complète persistante à 59 + semaines du J0 de la CA.
- une patiente, âgée de 53 ans, présente une hémiparésie droite. Suite à la chimiothérapie d'attaque celle-ci régressera partiellement, la réponse tumorale est considérée partielle, complète après la CE1. Suite à la deuxième cure d'entretien elle refuse tout traitement malgré la découverte de signes évocateurs d'uvéite postérieure qu'on suppose être préexistante au traitement compte tenu de la bonne réponse tumorale cérébrale et de la difficulté de la mise en évidence de l'atteinte oculaire. Elle récidive avec la même présentation clinique à 122 semaines du J0 de la CA à la localisation cérébrale initiale. Après deux cures de COPADEM modifié elle refuse la troisième cure, récidive deux mois plus tard et répond à une radiothérapie puis refuse tout suivi. Elle était en vie à 144 + et depuis considérée perdue de vue.
- un patient âgé de 49 ans présente une légère atteinte sensitive de l'hémicorps droit et un syndrome frontal discret. Suite à la chimiothérapie les signes focaux ont disparu pour laisser place à une asthénie et des douleurs musculaires et articulaires diffuses. La réponse est complète dès l'évaluation post -traitement d'attaque et persistera telle tout au long de la chimiothérapie d'entretien. Le suivi ultérieur permet de noter une stabilité clinique (index de Karnofsky à 70-80, MMS à 30 /30) et radiologique (absence de leucoaraïose, atrophie cortico-sous corticale et majoration progressive de la dilatation ventriculaire). Puis apparaît une dégradation psychologique à 214 semaines du J0 de la CA, de prise en charge multidisciplinaire difficile, jusqu'à 237 semaines où l'IRM montre une récidive cérébrale sous la forme de localisations multiples de la maladie. Entre le diagnostic de récidive et le début de la chimiothérapie (trois semaines) il présente un syndrome pyramidal de l'hémicorps gauche et un syndrome frontal. Compte tenu de la bonne réponse initiale au traitement, il reçoit une nouvelle chimiothérapie d'attaque selon le protocole OERTC à 3 g /m² de méthotrexate. Suite au traitement d'attaque, les signes neurologiques focaux rétrocedent totalement, on note une amélioration psychique, l'IRM montre une réponse partielle qualifiée de sub-totale (régression de 90 % des prises de contraste) et on réalise la première cure d'entretien. Le patient est en vie à 252 + semaines du J0 de la première CA, en cours de traitement.
- une patiente âgée de 65 ans se présente avec une monoparésie du membre inférieur gauche d'origine centrale puis un syndrome frontal discret. A l'évaluation post -CA la réponse radiologique est considérée complète, la monoparésie a partiellement régressé, le syndrome frontal complètement. Suite à la cinquième cure d'entretien la parésie du MIG reste discrète et la réponse tumorale complète persistante. La patiente est à 42 + semaines du J0 de la CA. L'index de Karnofsky est à 60-70.
- une patiente âgée de 60 ans, présente une aphasie motrice, une parésie faciale droite d'origine centrale. Après exérèse chirurgicale macroscopiquement complète de la tumeur, sans modification de l'état clinique, la patiente bénéficie d'une chimiothérapie d'attaque. Lors de l'évaluation clinico-radiologique post -CA les troubles phasiques ont partiellement régressé, la réponse tumorale est jugée complète. Le traitement d'entretien est administré avec une interruption de quatre semaines entre la première et la deuxième cure à la demande de la patiente. Lors de l'évaluation post -CE les troubles de la parole ont quasi-complètement régressé, la patiente a présenté plusieurs crises comitiales, la première après la CE1 ayant entraîné la mise en place d'un traitement anti-épileptique par acide valproïque mal suivi par la patiente. Elle est en

vie libre de récurrence à 69 + semaines du J0 de la CA. L'index de Karnofsky est à 80, le MMS à 30.

- un patient âgé de 52 ans présente, suite à une crise comitiale de type GM, une parésie facio-brachiale gauche complètement régressive sous corticothérapie. La première biopsie n'est pas contributive et suite à un délai de 36 jours où se révèle un syndrome d'hypertension intracrânienne sans signe de focalisation (après arrêt de la corticothérapie) la seconde biopsie est réalisée et la CA administrée. Suite à celle-ci la symptomatologie clinique a disparu, la réponse tumorale est partielle, identique après deux séries de trois cures d'entretien (LCP 94 M3), ce qui conduit à une radiothérapie, suite à laquelle l'état clinique reste stable tandis que la réponse radiologique tumorale est complète. Le suivi montre une stabilité clinico-radiologique (index de Karnofsky à 90-100, MMS à 30 /30) jusqu'à 210 semaines du J0 de la CA où l'on constate une récurrence systémique sous la forme d'un lymphome ganglionnaire sus-claviculaire bilatéral et médiastinal. En l'absence de récurrence cérébrale le patient est en cours de chimiothérapie d'un lymphome systémique à 253 + semaines du J0 de la CA.
- une patiente âgée de 20 ans, présente un syndrome cérébelleux associé à une céphalée droite, puis un déficit moteur de l'hémicorps gauche inférieur à prédominance crurale et des signes d'hypertension intracrânienne et une diplopie par atteinte du VI droit. La chimiothérapie d'attaque se déroule suite à une exérèse chirurgicale partielle (au terme de laquelle seul a régressé le syndrome d'hypertension intracrânienne). Lors de l'évaluation post -CA la patiente est légèrement améliorée, la marche est possible bien qu'instable, persistent le déficit moteur prédominant au membre inférieur droit, un syndrome cérébelleux de l'hémicorps droit à prédominance cinétique et la baisse de l'audition. La réponse tumorale est considérée partielle puis complète à l'évaluation post -CE3 (protocole LCP 94 M3). Lors de l'évaluation de fin de chimiothérapie d'entretien la marche reste discrètement instable, le syndrome cérébelleux est devenu mineur, la réponse tumorale complète est confirmée. Depuis, après une phase d'aménorrhée la patiente a pu procréer, l'examen clinique reste stable, l'examen neuropsychologique ne montre que des anomalies à la limite de la normale, la patiente pensant avoir retrouvé son état antérieur, seule persiste une hypoacousie droite pour laquelle elle est porteuse d'une prothèse. L'index de Karnofsky est à 100.
- une patiente âgée de 75 ans, présente un syndrome cérébelleux stato-cinétique, puis une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une hypertension intracrânienne et une discrète dégradation des fonctions supérieures (MMS à 24 /30). Lors de l'évaluation clinico-radiologique post -CA on observe une nette amélioration, la patiente marche seule de manière instable et ébrieuse, il existe un tremblement intentionnel, la réponse tumorale est considérée partielle, la chimiothérapie d'entretien est débutée. La réponse cérébrale est déclarée complète dès l'évaluation suivant la CE1, mais au moment de la CE3 on évoque une possible atteinte oculaire sous la forme d'un effet tyndall vitréen à 1+ auquel il ne sera plus fait mention lors des contrôles ultérieurs. Progressivement les troubles régressent mais incomplètement (index de Karnofsky à 60), une leucoaraïose apparaît suite à la CE6 puis une atrophie cérébelleuse discrète, ces lésions restant par la suite stables au cours de l'évolution et sans incidence clinique (MMS à 30 /30). La patiente est en survie à 117 + semaines du J0 de la CA.
- un patient âgé de 61 ans, se présente avec une uvéite postérieure bilatérale, une paralysie faciale gauche de type centrale, un syndrome cérébelleux stato-cinétique droit, des troubles des fonctions supérieures (MMS à 25 /30) et comportementaux. Suite à l'arrêt de la corticothérapie apparaissent des troubles de la vigilance. L'évaluation post -CA permet de constater une astasie-abasie rendant la station debout et la marche instables, la composante cinétique du syndrome cérébelleux et la paralysie faciale ont régressé, de même que les troubles de la vigilance et des fonctions supérieures, il existe une myopathie cortisonique. Les stigmates d'uvéite postérieure ont partiellement régressé, la réponse tumorale cérébrale est complète. Au terme des cinq cures de chimiothérapie d'entretien l'index de Karnofsky est à 60-70, le MMS est à 28 /30, le patient marche aidé d'une canne, l'état ophtalmologique reste stable (les troubles sont considérés séquellaires), les troubles neurologiques ont en grande partie régressé. Le patient est en vie à 145+ semaines du J0 de la CA. Onze mois après la fin de la CE, le patient présente une aggravation des troubles de la marche ainsi que des troubles de la vigilance au cours d'un épisode fébrile, régressant progressivement avec la résolution de ce dernier, sans infection bactérienne retrouvée. Cela pourrait-il correspondre à une persistance lymphomateuse de révélation ultérieure ou à une séquelle lésionnelle se manifestant avec l'augmentation de la température corporelle

comme observée dans la SEP où l'atteinte des gaines de myéline entraîne une aggravation de la symptomatologie au cours de l'exposition à la chaleur ? .

- une patiente âgée de 39 ans, présente une diplopie par atteinte du IV et du VI droits, puis apparaissent des céphalées en rapport avec un syndrome d'hypertension intracrânienne, des troubles de la vigilance et une paralysie faciale centrale discrets. L'examen ophtalmologique objective une uvéite postérieure gauche. Lors de l'évaluation post -CA 1 la patiente présente une myopathie amyotrophante proximale et pour seule anomalie neurologique la persistance d'une légère diplopie, la réponse tumorale est considérée complète. L'IRM réalisée suite à la CE1 sur un appareil plus puissant objective une lésion cérébrale persistante et on pose l'indication d'une radiothérapie cérébrale et binoculaire bien que les anomalies ophtalmologiques aient partiellement puis totalement régressé. Lors de l'évaluation post -radiothérapique les anomalies neurologiques, ophtalmologiques et radiologiques ont complètement disparu. La patiente est en survie à 101 + semaines du J0 de la CA. L'index de Karnofsky est à 100, le MMS à 30 /30.

En résumé : au moment de la fin de l'étude des dossiers

- neuf patients (28,1 %) survivent et sont libres de maladie :
 - quatre (12,5 %) étaient en réponse complète suite aux traitements d'attaque et d'entretien, les doses de MTX ayant été de 1, 2, 2, et 3 g /m².
 - trois (9,4 %) étaient en réponse partielle après la CA, complète après la CE, les doses de MTX étaient de 1, 3 et 3 g /m².
 - deux patients (6,3 %) en échec de la chimiothérapie d'entretien obtiennent une RC par la radiothérapie :
 - un patient en RC post -CA (MTX à 2 g /m²) recidivait de localisation cérébrale unique suite à la quatrième cure d'entretien et obtenait une RC suite à la radiothérapie.
 - une patiente en RP post -CA et CE1 (MTX à 3 g /m²), obtenait une RC suite à une radiothérapie.
- trois patients (9,4 %) survivent en récurrence de la maladie :
 - un patient était en RC suite à la CA et à la CE (MTX à 3 g /m²), rechutait tardivement de localisations cérébrales multiples (comme initialement mais elles n'ont pas été décrites de manière comparative).
 - une patiente en RP post -CA et RC cérébrale post -CE (MTX à 3 g /m²) rechutait après la quatrième cure d'entretien sur un mode méningé.
 - un patient en RP post -CA et CE (MTX à 3 g /m²), obtient une RC suite à une radiothérapie et rechute tardivement sur un mode systémique ganglionnaire sus-claviculaire et médiastinal.
- une patiente (3,1 %) (MTX à 3 g /m²) en RP post -CA et CE2 est perdue de vue à 144+ semaines (après deux rechutes cérébrales dont la première à 122 semaines au site initial).

La stabilité clinique, en l'absence de récurrence tumorale, est obtenue à l'évaluation post -traitement d'entretien (à l'évaluation post -radiothérapie pour ceux en ayant bénéficié) , soit en général après 4 à 6 semaines. Hormis quelques cas où la kinésithérapie permet la régression partielle et très lente de la myopathie cortisonique ou l'adaptation du patient à son handicap, à ce moment les séquelles neurologiques peuvent être considérées comme définitives. Cependant une patiente a ultérieurement vu se dégrader son audition du côté lésionnel initial en l'absence de récurrence tumorale (nous n'avons pour cette patiente aucun suivi audiométrique permettant d'objectiver et de quantifier cette dégradation).

Nous avons essayé de déterminer l'importance des séquelles pour le groupe de patients survivants à partir des données des dossiers. Parmi les treize patients en vie :

- trois, dont un en récurrence systémique à 210 semaines, ont eu une régression quasi complète des signes cliniques en relation avec la tumeur cérébrale.
- sept ont des séquelles que nous qualifierions de peu invalidantes.
- trois ont des séquelles invalidantes retentissant sur leur vie quotidienne, dont un est en récurrence tumorale cérébrale à 237 semaines du J0 de la CA et une a une leucoaraïose et des signes cliniques de leucoencéphalopathie.

Aucun des trois patients en vie (âges au début de la prise en charge de 39,52 et 70 ans) ayant eu une radiothérapie cérébrale ne montre de signe de leucoencéphalopathie clinique ou radiologique à respectivement 101+, 253+ et 82+ semaines.

Les données des dossiers ne permettent pas de préciser l'éventuel retour à un emploi pour les patients en âge d'y prétendre.

Causes des décès.

- 19 patients sont décédés durant la période d'observation. Certains présentaient une récurrence ou une progression tumorale et des signes de leucoencéphalopathie, cependant cette dernière ne pouvant être affirmée qu'en l'absence de tumeur il n'y sera fait mention dans cette présentation qu'à titre indicatif.
- 10 patients décèdent de la progression tumorale de localisation cérébrale :
 - 1 patiente âgée de 69 ans, décède avant la CA de l'évolution de la maladie, après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète.
 - 2 patients en cours de CA (après la première dose de MTX) et avant évaluation, tous ayant été traités par du MTX à 1 g/m², et dont une avait présenté une toxicité hépatique contre-indiquant sa poursuite.
 - 2 patientes après avoir reçu la totalité de la CA, toutes deux traitées par du MTX à 1 g/m² en MP à 9 et 10 semaines de la CA.
 - 1 patiente en MS post -CA (MTX à 2 g/m²), à 18 semaines de la CA après une chimiothérapie de type CYVE.
 - 4 patients après la radiothérapie :
 - 1 patient (MTX à 3 puis 2 g/m²) en MS post -CA, MS après trois CE (LCP 94 M3) et MS après radiothérapie décède de la reprise de la progression tumorale et d'une importante leucoencéphalopathie apparue après la radiothérapie.
 - 1 patient était en RP après la CA (méthotrexate à 3 g/m²), présenta une première rechute traitée par radiothérapie, la seconde deux mois plus tard entraînant le décès.
 - 1 patiente était en MS post -CA (méthotrexate à 1 g/m²) et RP post -radiothérapie, décédait à 82 semaines du J0 de la CA.
 - 1 patiente en MP suite à la CA (MTX à 3 g/m²) en RP post -radiothérapie, reçoit une chimiothérapie de type CYVE et décède à 54 semaines de la CA, de la progression tumorale.
 - 1 patiente de maladie progressive de localisation cérébrale et extension systémique ganglionnaire abdominale au cours d'une chimiothérapie de type COPADEM ayant entraîné une pneumopathie infectieuse et secondairement un œdème pulmonaire.
 - 1 patiente en rémission cérébrale décède d'un épanchement pleural irréductible au cours d'une chimiothérapie associant deux protocoles COP puis CYVE suite à une neurolymphomatose et une extension cervicale sous-maxillaire, après RP post -CA, RC cérébrale post -CE, régression incomplète des signes cliniques et radiologiques de neurolymphomatose (dont une atteinte du ganglion de Gasser homolatéral à l'atteinte ganglionnaire cervicale après la radiothérapie localisée).
 - 1 patiente en MP post -CA, RP post -radiothérapie, puis RC cérébrale après une association de protocoles de type COPA puis CYVE, présentera plusieurs épisodes d'anémie hémolytique, elle décède à 75 semaines de la CA d'un choc septique au cours d'un traitement de type CHOP après mise en évidence d'une rechute hépatique (en l'absence de localisation cérébrale).
 - 3 patients décèdent de récurrences lymphomateuses :
 - cérébrales dans 2 cas :
 - 1 patiente en RC post -CA (délivrée en deux temps et avec un retard de six semaines, MTX à 3 g/m²) recevait une radiothérapie puis décédait à 49 semaines de la CA.
 - 1 patient en RC post -CA et CE, récurrence à 87 semaines de la CA (MTX à 1 g/m²), il décédera à 100 semaines après la reprise d'une chimiothérapie OERTC, d'une pneumopathie au cours d'une progression clinique de la maladie et avant l'évaluation clinico-radiologique post -CA.
 - 1 patiente en RC post -CA (MTX à 1 g/m²) aura une rechute clinique de localisation ganglionnaire cervicale peu après la CE1 à 15 semaines de la CA, la rechute méningée est objectivée à 21 semaines, elle décède des complications de la tétraparésie.
 - 1 patient décède de cause incertaine, en MS à 7 semaines de la CA (MTX à 2 g/m²), en 24 heures suite à une aggravation brutale avec troubles de la conscience, certes dans un contexte infectieux mais rien ne vient étayer la survenue d'un choc septique pas plus d'ailleurs qu'un accident en

relation avec la tumeur, on peut aussi évoquer une toxicité de la chimiothérapie sans plus d'argument.

- 1 patiente en RP post -CA (MTX à 1 g /m²), décède d'hémorragie intratumorale à 6 semaines de la CE1 en l'absence de progression tumorale en IRM.
- 1 patient âgé de 71 ans, décède de la récurrence d'une embolie pulmonaire après la CE3 (1er épisode après la CE2).

Modalités de récurrence tumorale et d'échec thérapeutique.

Neuf patients (56,3 %) rechutent, en cours de traitement ou durant le suivi ultérieur, après obtention d'une réponse complète (cas de 16 patients soit 51,6 % des 31).

– trois en RC après le traitement d'attaque :

- un patient (MTX à 2 g /m²) rechute après la CE 3 à 38 semaines de la CA, est en réponse complète après une radiothérapie. Il est actuellement en survie sans récurrence à 82+ semaines.

- une patiente (MTX à 3 g /m²) rechute après la CE4 sous la forme d'une méningite lymphomateuse à 24 semaines et décède à 36 semaines du J0 de la CA.

- une patiente (MTX à 3 g /m²) ne reçoit pas la CE mais une radiothérapie et décède à 49 semaines, d'une récurrence cérébrale diagnostiquée à 36 semaines.

– 5 patients en RC après le traitement d'entretien :

- un patient (MTX à 3 g /m²) rechute de localisation cérébrale après les 5 CE à 237 semaines, il est en cours de traitement à 252.

- un patient (MTX à 1 g /m²) rechute à 88 semaines de localisation cérébrale, décède à 100 semaines du J0 de la CA.

- une patiente (MTX à 3 g /m²) rechute à 28 semaines de localisation méningée, est en cours de traitement à 40 + semaines.

- une patiente (MTX à 3 g /m²) ne reçoit que deux CE, récurrence à 122 semaines de localisation cérébrale, et est perdue de vue à 144 + semaines après une nouvelle rechute.

- une patiente (MTX à 3 g /m²) rechute après la CE à 42 semaines sous la forme d'une neurolymphomatose et décède à 94 semaines.

- un patient (MTX à 3 g /m²) en RC post –radiothérapie, rechute à 210 semaines sous la forme de localisations ganglionnaire sus-claviculaire bilatérales et médiastinale, il est en cours de traitement à 253 + semaines.

En résumé, après obtention d'une RC :

- deux patients rechutent sous la forme d'une méningite lymphomateuse, les deux en cours de traitement d'entretien.

– cinq patients ont une rechute cérébrale, un répond à une radiothérapie et survit, un est en cours de traitement par le même protocole de chimiothérapie, et trois sont décédés.

– deux patients ont une rechute systémique, dont une après une extension sous la forme d'une neurolymphomatose.

- 15 patients (46,9 %) présentent une évolution de la tumeur au site initial :

- 1 est perdu de vue à 144 + semaines.

- 11 décèdent de progression de la tumeur initiale.

- 1 décède de progression de la tumeur initiale et d'atteinte (extension ?) systémique.

- 2 décèdent de récurrence après obtention d'une RC.

– 5 patients (15,6 %) présentent une évolution névralgique :

- 1 patient après RC (d'une maladie cérébrale multifocale) récurrence de localisations cérébrales multiples, il est en cours de traitement (les localisations multiples n'étant pas précisées dans les comptes rendus des examens neuroradiologiques).

- 1 est en cours de traitement après récurrence cérébrale en un site différent.

- 1 est en cours de traitement d'une méningite lymphomateuse (en RP cérébrale).

- 1 décède d'une récurrence méningée après RC cérébrale.

- 1 en RC cérébrale, décédera après extension systémique et neurolymphomatose stabilisée par le traitement.

– 4 patients (12,5 %) présentent une évolution systémique :

- 1 patient après RC cérébrale persistante.

- 1 décède de progression de la tumeur initiale et d'atteinte (extension ?) systémique.
- 1 en RC cérébrale décédera d'une extension systémique après apparition d'une neurolymphomatose stabilisée par le traitement.
- 1 en RC cérébrale décède d'une extension hépatique après plusieurs épisodes d'anémie hémolytique.

Réponses des patients ayant une atteinte oculaire.

L'étude des atteintes ophtalmologiques à partir de 6 de 24 de nos patients ayant déjà été présentée avec bien plus de précisions par Marie LANGLOIS-PERRIN (2000, 273) nous nous limiterons à reprendre l'évolution et les réponses aux traitements des 8 de notre série de 32 ayant une atteinte ophtalmologique soit initiale soit révélée en cours de traitement.

Huit patients ont présenté une atteinte oculaire au cours de l'évolution de la maladie. Pour deux il a été obtenu une preuve histologique par prélèvement vitréen dont une est corroborée par le prélèvement cérébral. Pour les autres le diagnostic de l'atteinte oculaire est inféré à partir de l'examen histologique du prélèvement cérébral obtenu par biopsie stéréotaxique.

Six patients avaient une atteinte initiale, préexistante ou simultanée, au diagnostic de tumeur cérébrale :

- trois patients avaient une atteinte oculaire préexistante (non diagnostiquée) à la découverte du LCP :

- un patient avait une uvéïte postérieure gauche préexistante de 10 mois au diagnostic de LCP, il reçut une dose de MTX de 1 g/m² de la CA et décéda après, de la progression tumorale (cérébrale) à 2 semaines de la CA.

- une patiente avait eu une vitrectomie bilatérale pour myodésopsies 5 et 1 mois avant l'apparition des signes cliniques de LCP, l'examen anatomopathologique ne permettait pas de diagnostic. Le réexamen des prélèvements, après le diagnostic histologique sur prélèvement cérébral et information à l'examinateur, confirmait l'atteinte oculaire. Au moment de l'évaluation pré-thérapeutique (corticothérapie en cours) l'examen ophtalmologique ne décelait pas d'anomalie évocatrice d'atteinte oculaire. Elle obtint une réponse complète cérébrale après la CA, reçut une radiothérapie cérébrale (interruption de la CA et mauvais état général contre indiquant sa poursuite) et décéda 49 semaines après la CA de récurrence cérébrale.

- une patiente présentait une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une uvéïte rétinocoroïdite bilatérale apparue deux mois auparavant. Elle était en MP suite à la CA (3 g de MTX/m²) l'examen ophtalmologique ne relevait qu'une atteinte maculaire cicatricielle de l'œil droit. Elle obtint une RC suite à une radiothérapie encéphalique. Puis fut prise en charge par des hématologues de la région parisienne, les données des examens ophtalmologiques ne sont pas mentionnées dans les courriers de suivi. La patiente récidiva sur un mode systémique hépatique et décéda d'un choc septique au cours de la cinquième cure de CHOP.

- trois patients avaient une atteinte oculaire diagnostiquée au moment de la prise en charge du LCP :

- une patiente avait une uvéïte postérieure bilatérale, elle obtint une MS post -CA (dose de MTX à 2 g/m²), puis décéda à 18 semaines de la CA de progression tumorale cérébrale, au cours d'une chimiothérapie de type CYVE.

- un patient souffrait d'un flou visuel correspondant à une uvéïte postérieure bilatérale sans foyer choroïdien à l'évaluation pré-thérapeutique. Il était en RC cérébrale suite à la CA (MTX à 1 g/m²), l'examen ophtalmologique montrait une régression sub-totale des stigmates d'uvéïte. Les anomalies oculaires disparaissaient au cours de la CE. Deux ans plus tard il existait à un examen un doute quant à l'accentuation du tyndall vitréen, puis le suivi évolutif montrait une stabilité. Le patient est en vie sans récurrence à 145 + semaines de la CA.

- une patiente présentait une uvéïte postérieure gauche asymptomatique au bilan initial, elle obtint une RP cérébrale post -CA (MTX à 3 g/m²) et post -CE1, à ce moment l'examen ophtalmologique montre un nettoyage de la cavité vitréenne avec une petite condensation à 6 heures. Elle reçut une radiothérapie encéphalique totale et une surimpression tumorale (au total 50 grays) et oculaire bilatérale de 24 grays, et deux mois plus tard l'examen ophtalmologique est devenu normal. Elle est en vie et sans récurrence à 101+ semaines de la CA.

- deux patientes avaient une anomalie oculaire apparue en cours de traitement chimiothérapique :

- une patiente, en RP post -CA (MTX à 3 g/m²) obtenait une RC post -CE1, à ce moment de

l'évolution on détecte une uvéïte postérieure gauche (cette atteinte fut considérée préexistante au traitement compte tenu de la réponse cérébrale et de la difficulté du diagnostic), elle reçoit la 2^{ème} cure d'entretien puis refuse tout traitement. Elle était en vie (perdue de vue) à 144+ semaines de la CA après deux rechutes cérébrales (la première à 122 semaines) traitées par chimiothérapie de type COPADEM modifié puis radiothérapie. La patiente est alors suivie dans un autre centre et les courriers ne mentionnent pas les données des examens ophtalmologiques.

- une patiente en RP post -CA (MTX à 1 g /m²) est en RC suite à la CE1, elle reçoit la totalité de la CE. Suite à la CE 4 l'examen ophtalmologique trouve un tyndall vitréen à 1+ bilatéral «ne permettant pas de conclure », cette anomalie reste stable depuis et la patiente est en vie et sans récurrence cérébrale à 117 + semaines de la CA et dix huit mois de l'enregistrement de l'anomalie oculaire.

Plusieurs observations s'imposent :

- 8 patients (25 %) ont une localisation oculaire du LCP.

- 3 patients (9 %) ont une atteinte préexistante et symptomatique 2, 5 et 10 mois avant le diagnostic de LCP. Les trois décèdent, deux de progression tumorale cérébrale et une de progression systémique.

- 3 patients (9 %) ont une atteinte oculaire diagnostiquée simultanément au LCP. Les signes fonctionnels sont présents chez deux patients (baisse de l'acuité visuelle pour l'un et flou visuel pour l'autre). Un décède d'une extension systémique en RC cérébrale et oculaire. Deux survivent à 101+ et 145+ semaines.

- 2 patientes (7 %) ont vu apparaître cette atteinte en cours de traitement en l'absence de signe fonctionnel, une après la CE1, l'autre après la CE4. Les deux étaient en RC cérébrale, elles sont en vie et libres de récurrence oculaire après la chimiothérapie d'attaque, une cure du traitement d'entretien et une radiothérapie cérébrale et oculaire pour l'une et les cinq cures du traitement d'entretien pour l'autre. La première cependant récidivera au niveau cérébral à 122 semaines du J0 de la CA

- la comparaison des courbes de survie des patients ayant une atteinte oculaire préalable aux manifestations neurologiques et de ceux présentant cette atteinte simultanément ou postérieurement, par le test du log-rank, ne met pas en évidence de différence statistiquement significative ($p = 0,149$). Ce résultat doit tenir compte des difficultés du diagnostic initial et de l'interprétation des anomalies oculaires apparaissant au cours du suivi ultérieur.

- aucun patient ne décède de son atteinte oculaire, et l'importance de celle-ci reste marginale par rapport à celle de la localisation cérébrale au cours de l'évolution. Quatre survivent dont une après deux récurrences cérébrales à 144 + (perdue de vue) semaines (traitement initial incomplet).

- sur les huit patients ayant une atteinte oculaire deux présentent ultérieurement une extension systémique.

- Les éléments ne nous permettent pas de conclure à une atteinte oculaire primitive ou secondaire à l'atteinte cérébrale, à l'inverse, ou à la survenue concomitante de deux localisations « primitives » de la maladie.

- l'interprétation des anomalies enregistrées à l'examen ophtalmologique reste délicate en l'absence de confirmation histologique, elle-même difficile, d'autant plus que l'anatomopathologiste n'aura pas été informé du diagnostic potentiel de LIO. Cette confirmation histologique nécessitant une biopsie vitréenne ou de choroïde faisant courir un risque visuel au patient.

- Cette atteinte oculaire survenant en cours de traitement pose de multiples questions :

- s'agit-il d'une atteinte lymphomateuse active réellement apparue en cours de traitement ou de lésions lymphomateuses passées initialement inaperçues et dont les « cicatrices » sont révélées par le traitement ? . Malheureusement compte tenu du risque du geste et de l'absence de modification de la conduite thérapeutique (dans les protocoles utilisés) aucun prélèvement cytologique ne peut être réalisé sur ces lésions, la « bonne » évolution ultérieure semblant, actuellement, conforter cette attitude.

- dans le cas où il s'agit d'une atteinte inaccessible à l'examen lors du diagnostic initial, en l'absence de révélation ultérieure, l'atteinte oculaire est-elle sous diagnostiquée pour l'ensemble du groupe de 32 patients ? (alors que le traitement est actif au moins sur une partie d'entre elles et que des patients décèdent).

- s'agit-il d'une réelle progression de la maladie en cours de traitement. Cette hypothèse mérite d'être nuancée en fonction de la localisation. Nos deux patients ont une atteinte uniquement du tractus uvéal et en aucun cas rétinienne, nous verrons ultérieurement l'importance potentielle de cela.

- certaines modifications de l'examen oculaire, apparaissant en cours de traitement, sont considérées être séquellaires, mais seule l'évolution permettra de confirmer cette interprétation.

Difficultés de l'analyse radiologique de la réponse tumorale au traitement.

- Sur le plan neuroradiologique (TDM et IRM), si le diagnostic initial du type tumoral reste incertain (voir nos résultats), celui de lymphome cérébral ne pouvant seulement qu'être évoqué devant certains aspects relativement spécifiques (la spécificité croissant à mesure que diminue la fréquence du signe observé), le plus souvent la constatation d'une tumeur cérébrale conduira à la biopsie stéréotaxique ou à l'exérèse chirurgicale, l'une ou l'autre ayant ses avantages et ses inconvénients, nous y reviendrons, en fonction du type de tumeur (essentiellement gliome ou lymphome, mais aussi processus infectieux ou inflammatoire) et de l'état du patient. Les conséquences sont de toute autre importance sur la prise en charge thérapeutique et donc le pronostic lorsqu'il s'agit de savoir si une tumeur répond au traitement et quel est le degré de cette réponse. Les examens neuroradiologiques sont la pierre angulaire de la détermination de cette évaluation, ils peuvent cependant être prises en défaut notamment dans les localisations spinales, mais aussi certains cas de localisations cérébrales. La clinique et la biologie restent indissociables de l'imagerie, mais le plus fréquemment la clinique est de faible sensibilité pour apprécier l'évolution et surtout quantifier la réponse, souvent (mais non toujours) en retard sur l'imagerie (comme la biologie peut l'être sur la clinique). Les données biologiques, en pratique essentiellement celles de l'analyse du LCR, s'avèrent rarement positives même en cas de récurrence authentiquement leptoméningée, elles n'ont donc en fréquence qu'une importance toute relative. Dans notre série il existe des signes cliniques médullaires ou périphériques et des résultats de LCR normaux ou aspécifiques que ce soit à la présentation initiale ou au cours de l'évolution. Cela doit-il inciter à considérer certaines anomalies du LCR (essentiellement la protéinorachie, la cellularité) et leurs modifications en cours de suivi comme des preuves tangibles de résistance au traitement et la nécessité de modifier celui-ci en conséquence ?
- les difficultés de détermination de la réponse tumorale au traitement ne se posent pas devant la persistance de lésions évidentes (encore n'est ce que parce qu'actuellement l'importance des différences du degré de réponse entre une RP « mineure » et une MS, une MS et une MP, reste faible sur la conduite thérapeutique). Il en est tout autrement entre une RP qualifiée de « sub-totale » et une RC, et tout particulièrement en fin de traitement chimiothérapique. Si le critère majeur de réponse qu'est la disparition de la prise de contraste en TDM comme en IRM n'est généralement pas pris en défaut (on verra que dans notre série il existe quelques éléments discordants), certains éléments neuroradiologiques peuvent cependant alerter quant à une réponse incomplète en l'absence de prise de contraste. Cependant ces éléments peuvent aussi être des lésions séquellaires qualifiées de « fibrose » dans les articles sur les lymphomes systémiques. Par ailleurs quels doivent être les éléments de « taille » de la lésion tumorale résiduelle ? nous verrons dans la partie « discussion » de ce travail que ceux-ci, lorsqu'ils sont précisés, peuvent varier d'un article à l'autre.

Nous allons maintenant relater, à partir des comptes rendus des examens neuroradiologiques, les cas où de telles lésions sont décrites ainsi que leur évolution ultérieure. Ces descriptions n'ayant pas été faites selon une analyse systématique, notre propos n'est pas d'établir une fréquence de leur survenue, mais seulement de signaler leur existence. A l'occasion nous décrirons aussi certaines particularités de l'examen.

- une patiente présentait en IRM après la CE 5 des « stigmates » en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, sans prise de contraste, ces lésions persistent plus d'un an après la fin du traitement alors que la patiente est en réponse complète persistante. Cette patiente illustre aussi une discordance entre TDM et IRM réalisés le même jour (évaluation post -CE 1) le TDM concluait à une RC alors que l'IRM montrait une lésion péri-veineuse à travers le centre ovale.
- un patient en RC sur le TDM réalisé lors de l'évaluation post -CA, présentait en IRM après la

CE 2 une anomalie sous la forme d'une « possible prise de contraste » au niveau du pédoncule cérébral gauche, cette lésion réapparaissait sous la même forme («doute ») lors de l'IRM réalisée après la CE 4 pour disparaître à l'évaluation de fin de traitement. Puis la lésion réapparaît huit mois après la fin du traitement, elle était absente deux mois plus tard. Le patient récidivait à cet endroit deux nouveaux mois plus tard.

– une patiente en RC à l'évaluation post -CA, présentait une prise de contraste ponctuelle qualifiée de « probablement cicatricielle » au site initial suite à la CE 3, cette lésion hyperintense en T2 sur le site tumoral initial était régressive au long de la CE puis stable entre la CE4 et la CE 5. Elle récidivait sous la forme de sciatalgies inflammatoires quatre semaines après la CE4 et on mettait en évidence une méningite lymphomateuse. L'IRM restant identique au niveau cérébral et sans anomalie spinale médullaire ou radiculaire.

– un patient en RC post -CA, présentait suite à la CE un « doute quant à une prise de contraste au niveau du septum interventriculaire et d'un plexus choroïde » alors que la lésion était en hypersignal en T2, l'examinateur évoquant la possibilité d'une récurrence. Ces anomalies disparaissaient après la radiothérapie.

– une patiente n'a pu bénéficier d'une IRM lors de l'évaluation post -CA compte tenu de son agitation, l'examen TDM montrait des lésions hypodenses sans prise de contraste. L'IRM post -CE1 objectivait une lésion en hyposignal en T1 et hypersignal en T2 sans que l'on puisse faire la part entre l'efficacité de la chimiothérapie, du recul évolutif ou des types différents des deux examens. Ces anomalies restant identiques sur les derniers examens réalisés avec presque un an et demi de recul sur la fin du traitement.

– une patiente présentait en IRM des anomalies en hypersignal en T2 sans prise de contraste pathologique à l'évaluation post -CA restant identiques après la CE 1. Après refus de poursuivre le traitement suite à la CE2, elle rechute 122 semaines après le J0 de la CA à cette localisation.

– un patient en RC post -CA présente en IRM, à l'évaluation post -chimiothérapie, une lésion en hypersignal en T2 au niveau du site initial (lobe frontal droit) récidivait à 230 semaines du J0 de la CA sous forme d'une tumeur fronto- temporale gauche (sans atteinte médiane, le compte rendu ne précise pas l'aspect des anomalies antérieurement notées).

– une patiente présentait, lors d'une IRM réalisée suite à la CE2, une lésion en hypersignal en T2 au niveau du centre semi-oval droit (siège initial de la tumeur) cette lésion persistait suite à la radiothérapie. Elle récidive trois mois plus tard au niveau du splénium du corps calleux à cette même localisation. Cette même patiente, trois mois après l'évaluation post radiothérapie où elle avait été déclarée en réponse complète, présente une aggravation symptomatique, un TDM ne retrouve pas de progression lésionnelle sur la prise de contraste comparé à l'IRM antérieure, cinq jours plus tard une IRM montre une nouvelle prise de contraste du splénium du corps calleux.

– une patiente en RP post -CA, RC suite à la CE 3, présente une radiculalgie C8 gauche, le TDM ne trouve qu'une grosse racine C8 homolatérale. L'IRM réalisée trois mois plus tard retrouve une prise de contraste à ce niveau ainsi qu'au ganglion de Gasser gauche (paresthésies faciales), ces lésions régresseront après la radiothérapie locale. La patiente évoluera vers une neurolymphomatose et une rechute ganglionnaire.

– une patiente en RC post -CA avait une IRM montrant la persistance d'anomalies de la substance blanche périventriculaire en hypersignal en T2 qui régresseront progressivement et partiellement au cours de la CE. Elle récidivera sous la forme d'une méningite lymphomateuse au moment de la CE 4, restant en RC au niveau cérébral.

– une patiente en RP post -CA, en RC post -CE 1 présentait en IRM une lésion en hyposignal en T1 et hypersignal en T2 située derrière le quatrième ventricule (zone tumorale initiale) pour laquelle l'examinateur hésitait entre une calcification d'un plexus choroïde et une localisation lymphomateuse résiduelle, ces anomalies disparaissaient après la CE 2. Il n'y est fait aucune allusion durant la surveillance ultérieure (un an et demi de recul suite à la fin du traitement).

– un patient présentait une lésion en hypersignal en T1 et en T2 interprétée comme les séquelles d'un saignement per-biopsique, il n'y a pas de récurrence deux ans après la fin du traitement.

– une patiente était en RC sur l'IRM (0,5 teslas) post -CA, l'IRM post -CE1 (1,5 teslas) montrait une très discrète prise de contraste le long du troisième ventricule (siège lésionnel initial) qui, à la relecture du cliché antérieur pouvait être «évoquée ». La patiente est en RC à 101+ semaines du J0 de la CA, suite à une radiothérapie. Cette anomalie a disparu.

On voit que dix patients ont présenté des anomalies sous forme d'hypersignal en T2 (généralement hyposignal en T1 lorsque précisé). Pour deux d'entre eux ces anomalies persistent alors que les

patients sont considérés en RC persistante à un an et un an et demi de la fin du traitement (le recul évolutif est-il suffisant pour dire que ces lésions sont séquellaires ?). Pour deux patients ces anomalies disparaissaient en cours de traitement, soit poursuite de la CE, soit radiothérapie, les patients sont en réponse complète persistante à 82 et 117 semaines du J0 de la CA. Trois patientes chez qui persistaient ce type d'anomalies ont présenté une récurrence en cours de CE sous la forme d'une méningite lymphomateuse pour deux et d'une neurolymphomatose pour l'autre (persistance pour les trois de RC cérébrale). Enfin trois patients ont présenté une récurrence cérébrale au niveau des lésions présentant ces anomalies, à trois mois de la fin du traitement, et à 122 et 230 semaines du J0 de la CA.

A la lecture des comptes rendus d'examen il existe manifestement une difficulté à la détermination de l'évolutivité lésionnelle en cas de multiplicité des lésions, et non pas tant sur la prise de contraste, mais bien plus sur les anomalies de densité ou de signal. Une revue complète des images, analysées systématiquement selon des critères pré-établis de localisations et d'aspects serait nécessaire pour aller plus avant dans ce travail de détermination de la réponse tumorale au traitement.

Difficultés de l'analyse des données biologiques et radiologiques en faveur d'une atteinte spinale ou périphérique. Modalités d'extension extranévraxique du LCP.

- trois patientes présentent une atteinte clinique lymphomateuse du système nerveux central en dehors du parenchyme cérébral, toutes trois au cours de l'évolution et après le début de la chimiothérapie selon le protocole OERTC (aucune ne bénéficia de la mise en place d'un réservoir d'Ommaya ou de Legris).

– une patiente, âgée de 49 ans, a présenté plusieurs épisodes de striction thoracique associées à des engourdissements, des paresthésies des membres supérieurs et une dyspnée dans le mois qui a précédé son hospitalisation initiale. Alors que l'examen clinique initial ne relevait que des anomalies d'origine cérébrale, le LCR ne montrait pour anomalie qu'une hyperprotéinorachie à 0,64 g/l (moins de 5 cellules/mm³, glycorachie à 1,08 g/l, LDH et β_2 μ non communiquées, examen cytologique sans particularité). La patiente était dans un premier temps améliorée par le traitement puis était réhospitalisée quelques jours avant la date prévue pour l'évaluation clinico-radiologique post-CA. Il existait un déficit moteur des deux membres supérieurs évoluant vers une tétraparésie à prédominance gauche, le LCR était perturbé (protides à 0,59 g/l, glucose à 1,26 g/l, 10 cellules/mm³ à prédominance lymphocytaire). Le bilan systémique montrait la récurrence lymphomateuse abdominale, l'IRM cérébrale une stabilité lésionnelle, l'IRM médullaire une absence d'anomalie. La patiente décédait au cours d'une chimiothérapie de type COPADEM.

– une patiente âgée de 51 ans ne présentait initialement que des signes cérébraux. L'analyse du LCR révélait une hyperprotéinorachie à 0,57 g/l, moins de 5 cellules par mm³ sans anomalie cytologique, le taux de LDH étant à 369 UI/l (318 dans le sang). Avant la 5^{ème} cure de chimiothérapie d'entretien la patiente présente une douleur radiculaire C8 gauche, le TDM ne montre qu'une « grosse racine C8 gauche ». Progressivement sur les trois mois suivant la patiente voit apparaître une atteinte paresthésique de l'hémiface gauche puis du territoire L3 droit. L'IRM objective la prise de contraste de la racine C8 et du ganglion de Gasser gauches, ces anomalies régresseront dans un premier temps sous radiothérapie, l'EMG mettra en évidence une atteinte radiculo-plexuelle des deux membres supérieurs et du membre inférieur droit, la biopsie nerveuse ne sera pas contributive. Trois mois et demi plus tard une tuméfaction ganglionnaire sous mandibulaire et sous angulo-maxillaire gauche apparaît, la patiente bénéficie alors d'une chimiothérapie de lymphome systémique (COP puis CYVE), au cours de laquelle elle décède d'un épanchement pleural irréductible. Les contrôles du LCR resteront sans anomalie (la protéinorachie initialement élevée étant rentrée dans les valeurs normales durant l'évolution), seule anomalie biologique la persistance quasi constante d'un taux plasmatique de LDH élevé, supérieur à 550 UI/l à plusieurs reprises.

– une patiente âgée de 47 ans est hospitalisée 8 mois plus tôt pour rachialgies, puis pour altération de l'état général fébrile. La présentation à l'admission dans le service est purement cérébrale, mais la corticothérapie et la longue évolution ainsi qu'une présentation neuropsychiatrique peuvent masquer des signes spinaux. Le LCR est pathologique (hyperprotéinorachie à 1,28 g/l, glycorachie à 0,6 g/l, 8 cellules par mm³ en majorité lymphocytaire, l'examen cytologique concluant en une inflammation méningée discrète a

caractère lympho-histiocytaire sans cellule suspecte, LDH élevées à 418 UI/l dans le plasma, $\beta 2$ μ plasmatique normale). Elle est en réponse complète suite à la CA. Suite à la CE3 elle présente des cervicalgies de rythme inflammatoire, résistantes aux antalgiques classiques, partiellement régressives sous corticoïdes et sous chimiothérapie. La surveillance du LCR ne montrera dans un premier temps que la régression de la protéinorachie puis son augmentation, le nombre de cellules culminant à 19 sans jamais révéler de cellule lymphomateuse ni de cellule atypique jusqu'à la mise en évidence d'une cellularité à 65 par mm^3 à prédominance lymphocytaire (anatomopathologie : liquide inflammatoire à prédominance lympho-histiocytaire) associée à une élévation des $\beta 2$ μ dans le LCR à 3 puis 3,9 mg/l (LDH à 57 puis 21 UI/l) deux mois après le début des signes. Durant cette période et malgré le traitement la patiente montrera une extension des rachialgies. Elle décédera dans un tableau de tétraparésie de type périphérique en rapport avec une polyradiculoneuropathie lymphomateuse par atteinte leptoméningée.

Ces trois cas sont intéressants à plusieurs titres :

- tout d'abord ils soulignent l'importance des antécédents récents d'atteintes rachialgiques ou nerveuses périphériques (ces trois patientes sont les seules à avoir présenter ce type de symptômes), difficilement interprétables à leur début, comme des atteintes spinales. Si pour la première patiente une origine spinale lymphomateuse aux troubles présentés initialement reste difficile à attribuer avant le diagnostic de LCP, l'évolution ultérieure et le cas de la troisième patiente éclairent cependant ces anomalies sous un jour nouveau.
- ensuite ils montrent la difficulté à mettre en évidence une atteinte spinale (méningée, médullaire ou radiculaire) : les examens d'imagerie n'apportent rien ou peu (surtout au début de la symptomatologie clinique), la biologie est tardive par rapport aux signes cliniques, (les données des explorations fonctionnelles sont rarement demandées et non étiologiquement contributives).
- ils montrent le pronostic extrêmement péjoratif attaché à ces atteintes survenant en cours de traitement (et pour certaines préexistantes au diagnostic de LCP), même si l'évolution défavorable a peut être apporté un biais et un éclairage particulier sur ces trois patientes (on ne peut exclure des atteintes spinales, passées initialement inaperçues, et ayant guéri sous traitement chez d'autres patients).
- enfin le cas de la deuxième patiente qui a une atteinte clinique du V et qui développe ultérieurement une récurrence ganglionnaire sous mandibulaire homolatérale est troublant. S'agit-il d'une extension par l'intermédiaire de fibres nerveuses dans le tronc du V, ou s'agit-il d'une manifestation de l'origine embryologique commune du système nerveux central et de certaines portions de la face comme cela pourrait être le cas pour l'atteinte oculaire du LIO éventuellement associé au LCP ? (les deux hypothèses n'étant pas exclusives entre elles).

Plus généralement quel est le mode d'extension du LCP en dehors du SNC ? . La première patiente a présenté, au tout début de la maladie, des « douleurs thoraciques » (localisations non précisées) pouvant être en rapport avec une atteinte lymphomateuse, tardivement elle évoluera vers une atteinte lymphomateuse abdominale. Deux autres patients présentent une atteinte systémique ultérieure, le premier à 210 semaines du J0 de la CA récurrence sous la forme d'une atteinte ganglionnaire sus-claviculaire et médiastinale et la seconde sous la forme de plusieurs épisodes d'anémie hémolytique à agglutinines froides (18 semaines et 25 semaines après nouvelles chimiothérapies de type COPA et CYM, et à 56 semaines du J0 de la CA), lors du deuxième épisode on découvre une atteinte lymphomateuse hépatique. Ces deux patients présentaient certaines anomalies du LCR lors du bilan initial pouvant laisser supposer une possible atteinte méningée, le premier avait une protéinorachie 0,63 g/l, quant à la seconde la protéinorachie était à 0,88 g/l et il y avait 8 cellules par mm^3 dont l'examen cytologique révélait la nature lympho-histiocytaire et l'aspect atypique de certaines sans en affirmer le caractère malin. Si les données du suivi évolutif montrent pour les trois premières patientes une élévation de la protéinorachie ou de la cytorachie après apparition des manifestations d'atteinte spinale, celles des deux derniers patients ne sont pas disponibles (le premier ayant bénéficié de nouveaux examens dans le service d'hématologie l'ayant pris en charge pour le lymphome systémique et la seconde ayant dès la fin de la radiothérapie cérébrale rejoint la région parisienne). Ces quatre cas d'extension systémique montrent des éléments indiscutables pour deux et plus ténus pour les deux derniers d'atteinte spinale préalable à l'extension systémique, et bien que discutables (notamment sur les éléments temporels) et insuffisants pour en tirer une conclusion

générale, semblent en faveur d'une extension systémique par l'intermédiaire d'une atteinte spinale et /ou nerveuse comme étant un des modes de dissémination systémique pour le LCP. Cette constatation pourrait avoir une incidence dans la prise en charge des patients ayant ces anomalies spinales en débutant d'emblée un traitement à visée systémique et non plus uniquement de LCP limité au SNC.

Traitements chimiothérapeutiques ultérieurs.

Certains patients sont traités par chimiothérapie de deuxième ou de troisième ligne (après radiothérapie). Les protocoles varient suivant les situations :

- 3 patients présentent une rechute cérébrale tardive
 - 2, à 88 et 237 semaines, bénéficient de la reprise du protocole OERTC. Le premier à la dose de MTX de 2 g /m² au lieu de 1 g /m² lors du premier traitement décède à 100 semaines, le second est en cours de traitement à la même dose de MTX de 3 g /m².
 - 1, à 122 semaines, bénéficie d'un COPADEM modifié avec une «réponse faible », elle est actuellement perdue de vue à 144 semaines.
- 6 patients en réponse cérébrale incomplète :
 - 1 bénéficie d'un traitement associant BICNU MTX à 3g /m² et MTX et Ara C en intrathécale, elle décède à 82 semaines.
 - 2 patientes, d'un protocole d'intensification de type CYVE et greffe de cellules souches, elles décèdent à 18 et 54 semaines.
 - 2 patients bénéficient d'un protocole de type PCV, ils décèdent à 38 et 49 semaines.
- 4 patients présentent une rechute systémique
 - 1 bénéficie d'un COPADEM dirigé contre une rechute ganglionnaire abdominale (et une maladie cérébrale stable) et décède à 12 semaines.
 - 1 en rechute ganglionnaire cervicale et médiastinale tardives (210 semaines) reçoit une combinaison de chimiothérapie de types SCF, VIM Ara C, BEAM, avec autogreffe de moelle osseuse. Il est en vie à 247 semaines (en dehors de la période d'étude).
 - 1 en rechute ganglionnaire cervicale et neurolymphomatose bénéficie d'un protocole COP puis CYVE, elle décède à 94 semaines.
 - 1 en RC cérébrale post -radiothérapie bénéficie d'un protocole de consolidation associant deux cures du protocole COPA puis deux cures du protocole CYM, puis devant l'apparition d'une anémie hémolytique, d'un protocole de type VIM avec tentatives de prélèvement de cellules souches qui s'avéreront en échec devant une rechute hépatique, remplacé par un protocole de type CHOP (présence d'une méningite lymphomateuse à ce moment de l'évolution), la patiente décédera à 75 semaines.

Réponses au traitement.

Globalement et pour résumer :

- sur trente deux patients inclus dans la série, trente et un (96,9 %) ont pu débuter la chimiothérapie d'attaque, vingt neuf (90,6 %) l'ont mené à son terme, dix neuf (59,4 %) ont entrepris la chimiothérapie d'entretien dont treize (40,6 %) ont reçu la totalité du traitement.
- tous les patients n'ayant pas obtenu de réponse partielle ou totale à l'un de ces traitements sont, à la clôture de l'étude, décédés ou en récurrence de la progression tumorale.
- Au cours de la chimiothérapie d'attaque deux patients sont décédés de la progression tumorale après une seule dose de MTX (dont une a présenté une toxicité hépatique majeure). Sur 29 patients ayant reçu la chimiothérapie d'attaque au complet neuf (28,1 % des 32) obtiennent une réponse complète, dix (31,3 %) une réponse partielle, la maladie de six (18,8 %) reste stable et progressive pour quatre (12,5 %) autres, deux ont présenté des effets indésirables de la chimiothérapie ayant entraîné un retard dans sa réalisation (perforation digestive et toxicité rénale par cinétique d'élimination lente du MTX).
- la chimiothérapie d'entretien est débutée pour dix neuf patients.
 - Treize ont reçu la totalité des cures prévues par le protocole. Onze (34,4 %) obtiennent une réponse complète dont sept sont en vie et libres de maladie, une présente une rechute méningée après la quatrième cure d'entretien conduisant à son décès après la cinquième cure, un restant en

réponse partielle après les six cures d'entretien obtient une réponse complète après la radiothérapie, il est actuellement suivi suite à une rechute systémique tardive. Deux rechutent à distance de localisations cérébrales, un décède, l'autre est en cours de traitement.

- six patients n'auront pas la totalité du traitement d'entretien prévu selon le protocole. Une en RC post -CE1 refusera la poursuite du traitement, récidivera tardivement (122 semaines) répondra partiellement à une seconde chimiothérapie puis une nouvelle fois à une radiothérapie (perdue de vue à 144 semaines). Deux décéderont en cours de traitement en dehors de toute progression tumorale (une après la première cure en réponse complète, l'autre en réponse complète après la deuxième cure). Trois patients recevront une radiothérapie après rechute ou maladie stable, deux sont en vie et libres de récurrence, l'autre décédera de la progression de la maladie.

- la radiothérapie est administrée à cinq patients après la chimiothérapie d'attaque. Une patiente en réponse complète décède de rechute précoce après la radiothérapie. Un en réponse partielle suite au traitement d'attaque est en réponse partielle après la radiothérapie, puis décède de progression tumorale. Une patiente en réponse partielle et deux en maladie stable décéderont de la maladie.

- trois patientes n'auront pas de chimiothérapie d'entretien et recevront une autre chimiothérapie, deux devant une maladie progressive et un état général peu propice à la poursuite du protocole OERTC, une pour extension systémique abdominale de la maladie.

- deux patientes en maladie progressive suite à la chimiothérapie d'attaque sont décédées sans autre traitement.

- une patiente en maladie stable suite à la chimiothérapie d'attaque décède sans progression tumorale radiologique, la cause restant incertaine (maladie néoplasique, infection, toxicité médicamenteuse, ...).

En fonction de la réponse aux traitements par les protocoles OERTC et LCP 94 M3 :

- sur neuf patients en RC post -CA, quatre sont en vie et libres de maladie (doses de MTX de 1, 2, 2 et 3 g /m²), une est en vie et libre de maladie (doses de MTX de 2 g /m²) après radiothérapie, trois sont décédés (doses de MTX de 1, 3 et 3 g /m² (pour la seconde arrêt de la chimiothérapie), et un en cours de traitement d'une récurrence tumorale cérébrale (doses de MTX de 3 g /m²).

- sur dix patients en RP post -CA, trois sont en vie et libres de maladie (doses de MTX de 1, 3 et 3 g /m²), une est en vie et libre de maladie après une radiothérapie (doses de MTX de 3 g /m²), une est en récurrence méningée (doses de MTX de 3 g /m²), une est en récurrence méningée et RP cérébrale (doses de MTX de 3 g /m²), un est en rechute systémique (doses de MTX de 3 g /m²), trois sont décédés dont deux d'une autre cause que la tumeur.

- Tous les patients en MS ou MP post -CA sont décédés.

- sur douze patients en RC post -CE sept sont en vie et libres de maladie (doses de MTX de 1, 1, 2, 2, 3, 3 et 3 g /m²), deux sont décédés dont un d'une embolie pulmonaire (doses de MTX de 1 et 2 g /m²), deux sont traités pour récurrence (doses de MTX de 3 et 3 g /m²), et une (doses de MTX de 3 g /m²) est en rechute après radiothérapie.

- sur cinq patients en réponse partielle post -CE ou récurrence en cours de CE, deux (doses de MTX de 2 et 3 g /m²) sont en vie et libres de récurrence après radiothérapie, un (doses de MTX de 3 g /m²) en récurrence systémique après RC cérébrale, deux (doses de MTX de 3 et 3 g /m²) sont décédés.

En fonction de la dose de méthotrexate :

- ont été traités par 1 g /m² de méthotrexate

- dix patients en traitement d'attaque :

- deux obtiennent une RC.

- trois une RP.

- un une MS.

- deux une MP.

- deux décèdent en cours de CA.

- quatre patients en traitement d'entretien :

- trois obtiennent une RC post -CE.

- un décède d'une embolie pulmonaire.

- au moment de la clôture de l'étude, deux sont en vie et libres de récurrence, un est décédé d'une embolie pulmonaire, une d'une hémorragie intra-tumorale, six de la progression tumorale.

- ont été traités par 2 g /m² de MTX

- six patients durant le traitement d'attaque (dont un à 3 g /m² lors de la première dose puis 2

g/m²) :

- trois obtiennent une RC.
- trois une MS (dont un avait reçu initialement une dose de 3 g de MTX /m²).
- trois au cours du traitement d'entretien :
 - un obtient une RC.
 - un obtient une RC après radiothérapie.
 - une une MS.
- au moment de la clôture de l'étude, trois sont en vie dont un après radiothérapie, trois sont décédés de la maladie.
- ont été traités par 3 g /m² de méthotrexate (on considère le patient qui a reçu 3 g / m² de MTX lors de la CA1 et 2 g /m² par la suite comme faisant partie du groupe précédant) :
 - quinze patients en cours de CA :
 - quatre ont obtenu une RC.
 - sept une RP.
 - deux une MS.
 - deux une MP.
 - onze patients en cours de CE :
 - sept obtiennent une RC.
 - deux une RP.
 - deux récidivent en cours de CE.
 - au moment de la clôture de l'étude, trois sont en vie et sans récurrence, une en vie et libre de récurrence après une radiothérapie, un en vie et en cours de traitement d'une rechute cérébrale, une en vie et en cours de traitement d'une rechute méningée, un en vie et en cours de traitement d'une rechute systémique après radiothérapie cérébrale, une était en vie à 144 + semaines de la CA après deux récurrences cérébrales, sept sont décédés de la maladie.

Evolution de l'index de Karnofsky.

Cet index n'est pas disponible pour tous les patients au cours de l'évolution. La variation est calculée à partir du KPS à la présentation (souvent après corticothérapie instaurée dans un autre service, les valeurs avant mise en route de ce traitement n'étant disponibles que dans quelques cas n'ont pas été présentées).

Après chimiothérapie d'attaque.

Les 7 patients en RC pour lesquels les valeurs sont disponibles montrent des variations de 0 pour quatre d'entre eux, +5 pour deux, et + 15 pour un. La variation moyenne est de 3,57 +/- 5,6, la médiane de 0.

Parmi les 7 patients en RP, un patient montre une variation de -5, un de 0, un de + 5, deux de + 10, un de + 20 et un de + 60. La variation moyenne est de 14,29 +/- 8,2, la médiane de + 10.

Pour les deux patients en MS les variations sont de + 5 et + 15.

Pour les trois patients en MP, un de -15 et deux de -35.

Après la fin de la chimiothérapie complète.

Pour les patients en RC les variations sont de -5 pour un, 0 pour trois, +5 pour un, +10 pour deux, +30 pour un. La variation moyenne est de 6,25 +/- 10,9, la médiane de 2,5.

Pour les patients en RP -5 pour un et + 20 pour un.

Après éventuelle radiothérapie.

Les variations entre les valeurs du KPS avant et après radiothérapie sont disponibles pour trois patients : -10, -5 et + 15.

Figure 4 : Courbe de survie.

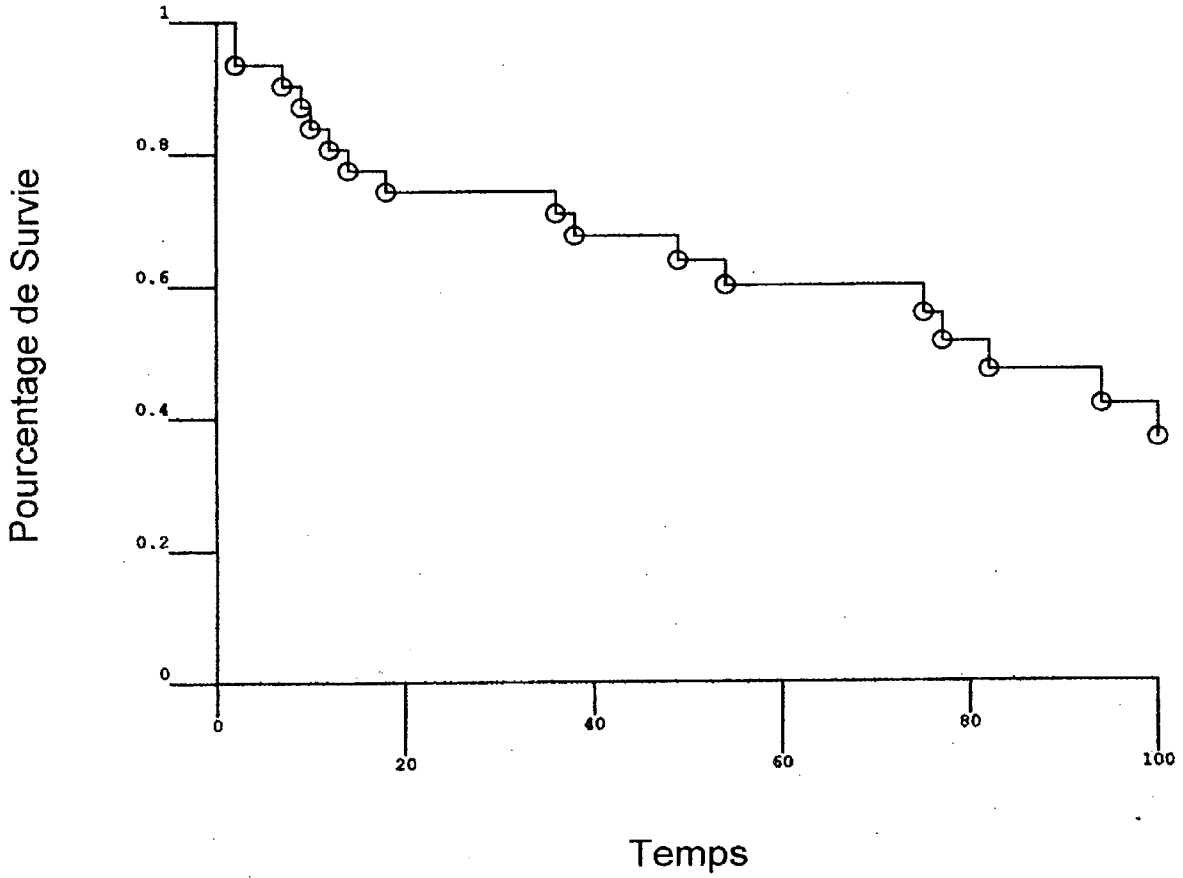
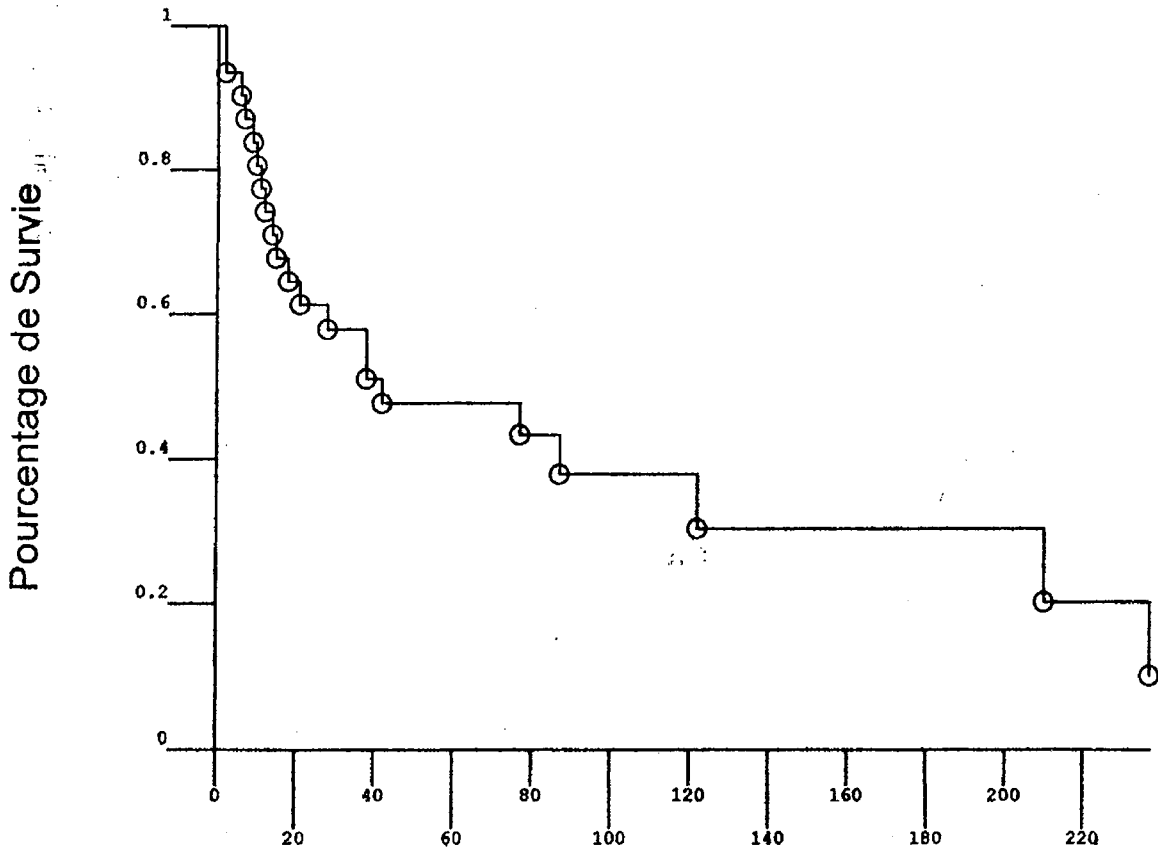


Figure 5 : Courbe de survie sans récidive.



Au dernier suivi évolutif.

Les variations sont de -5 pour deux patients dont un a reçu une radiothérapie, de 0 pour un, de + 5 pour trois, de + 10 pour un, de + 15 et de + 20 pour un patient chacun ayant reçu une radiothérapie encéphalique totale, de + 30 pour un et de + 35 pour un dernier. La variation moyenne est de 12,7 +/- 12,7, la médiane de 10.

Survie.

Courbes de survie.

La courbe de survie (à partir du J0 de la CA) de l'ensemble de la série (sauf la patiente décédée avant initiation du traitement) est représentée par la figure 4 (page ci-contre). La médiane de survie est de 82 semaines. Les taux de survie à 1 et 2 ans sont de 63,7 % et 36,6 % (intervalles de confiance à 95 % respectivement de 46,5 à 80,9 et de 17,1 à 56,2 %).

La courbe de survie sans récurrence est représentée par la figure 5 (page ci-contre). La médiane de survie sans récurrence est de 42 semaines. Le taux de survie à 1 an est de 47,7 % (intervalle de confiance à 95 % de 29,9 à 65,5 %) et de 37,9 % à 2 ans (intervalle de confiance à 95 % de 19,2 à 56,6 %).

Survie après radiothérapie.

La survie médiane du sous-groupe de 10 patients après radiothérapie est de 44 semaines à partir du J0 de la radiothérapie et de 82 semaines à partir du J0 de la chimiothérapie.

Les données ne permettent pas de déterminer si la radiothérapie prolonge la survie après chimiothérapie comme elle le ferait en son absence, ni si cet éventuel effet est additif ou synergique à celle-ci.

L'âge des patients était de 30, 39, 41, 45, 51, 51, 52, 54, 66, 70 ans, âge moyen de 49,9 ans +/- 12,4, âge médian de 51 ans. Leur statut de performance avant la radiothérapie n'est pas accessible.

Éléments initiaux et modalités évolutives.

Existe-t-il des éléments recueillis lors du bilan initial, permettant d'entrevoir certains modes évolutifs, et pouvant éventuellement entraîner des modifications thérapeutiques dès le début de la prise en charge ?

Les observations doivent tenir compte qu'il s'agit d'une évolution sous traitement et non pas spontanée, même si en cas d'évolution défavorable celui-ci a probablement peu d'influence.

Au moment de la clôture du recueil des données 18 patients sont décédés de la maladie, 1 est décédé d'une embolie pulmonaire à 25 semaines, 1 est perdu de vue en deuxième récurrence cérébrale à 144 semaines. 3 sont en vie avec une maladie progressive à 40 semaines, avec une maladie récidivante cérébrale à 252 semaines, systémique à 253 semaines. 9 sont en vie sans récurrence à 42+, 59+, 69+, 82+, 85+, 101+, 117+, 145+ et 294+ semaines.

Eléments biologiques initiaux et tendance à la dissémination systémique.

Taux sanguin de $\beta 2$ microglobuline.

Dans le groupe de patients présentant une évolution systémique ultérieure la moyenne est de 1,69 mg/l +/- 0,11, elle est de 1,86 mg/l +/- 0,43 dans le groupe n'en présentant pas. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,508$, test t de Student).

Taux sanguin de LDH.

Les valeurs correspondantes sont respectivement de 396 UI/l +/- 247,3 et de 393 UI/l +/- 132,7, sans différence statistiquement significative ($p = 0,910$, test t de Student).

Taux de $\beta 2$ microglobuline dans le LCR.

Un seul patient présentant une évolution systémique a eu un dosage de $\beta 2$ microglobuline dans le LCR 1,3 mg/l, dans le groupe sans atteinte systémique la moyenne est de 3,32 mg/l +/- 1,58, un des groupes ne comportant qu'un résultat ceux-ci ne peuvent être comparés au moyen de tests statistiques.

Taux de LDH dans le LCR.

La valeur moyenne du groupe présentant une évolution systémique est de 208 UI/l +/- 227,7 et celle du groupe n'en présentant pas est de 80,52 +/- 52,0, la différence est significative selon le test t de Student avec $p = 0,021$. Ce résultat est à prendre avec de grandes précautions car seuls deux patients du groupe ayant présenté une évolution systémique avaient des résultats pour ce dosage (47 et 369 UI/l).

Seuls 1 patients sur 2 du premier groupe et 5 sur 24 du deuxième avaient une valeur dépassant 100 UI/l ($p = 0,415$, test de Fisher exact).

Seuls 1 patients sur 2 du premier groupe et 1 sur 24 du deuxième avaient une valeur dépassant 200 UI/l ($p = 0,151$, test de Fisher exact).

Un seul patient du premier groupe, et aucun du second, avait une valeur dépassant 300 UI/l.

Gammopathie monoclonale.

4 patients ont une évolution systémique, 3 n'ont pas de gammopathie monoclonale et le résultat de l'examen de celle-ci n'est pas disponible pour la quatrième. Sur les 27 patients n'ayant pas d'évolution systémique 13 n'ont pas cette anomalie et 7 l'ont. Compte tenu de l'absence de patients présentant une gammopathie monoclonale et une dissémination systémique ultérieure les tests statistiques de comparaison ne sont pas réalisables.

L'existence d'une gammopathie monoclonale au bilan initial ne semble pas prédictive d'une dissémination systémique ultérieure.

Atteinte périventriculaire et Gammopathie monoclonale.

Il n'y a pas de différence de fréquence dans l'existence d'une gammopathie monoclonale entre les groupes de patients ayant une atteinte périventriculaire et ceux n'en ayant pas (5 sur 14 versus 3 sur 10, test exact de Fischer, $p = 1$).

Atteinte périventriculaire et tendance à la dissémination.

Dissémination oculaire.

Parmi les 8 patients ayant une atteinte oculaire seuls 4 ont une atteinte périventriculaire (chez deux l'atteinte ophtalmologique est révélée en cours d'évolution). Alors que 10 patients sur les 24 n'ayant pas d'atteinte oculaire présentent cette localisation périventriculaire. Il ne semble donc pas exister de relation entre ces deux événements ($p = 0,703$, test de Fisher exact).

Dissémination neurologique périphérique.

L'origine périphérique d'une atteinte neurologique ne peut être affirmée que pour certaines localisations en l'absence d'exploration électrophysiologique. Et nous n'exposons que les cas où cette atteinte est certaine (paralysie faciale périphérique, ou données de l'EMG dans un cas). 3 patients présentaient ce type d'atteinte, tous trois avaient une localisation lymphomateuse périventriculaire (cas de 14 patients de la série), la différence n'atteignant pas le seuil de significativité statistique ($p = 0,073$, test de Fisher exact).

A noter qu'aucun patient ayant une localisation corticale du LCP (4 patients) n'a eu de telle dissémination.

Dissémination systémique.

4 patients présentent ce type d'atteinte en cours d'évolution (atteintes ganglionnaires cervicales pour 2 et abdominale pour une, une seule patiente ayant une atteinte parenchymateuse hépatique sans atteinte ganglionnaire associée, cette dernière patients ayant préalablement été traitée par une chimiothérapie à action systémique), parmi eux 3 avaient une localisation lymphomateuse périventriculaire initiale (seule la dernière n'en ayant pas), la différence n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,295$, test de Fisher exact). Ces constatations doivent tenir compte de ce qui a été observé précédemment quant à la relation entre atteinte spinale et dissémination systémique.

Il est intéressant de noter que sur trois patients ayant une atteinte systémique ganglionnaire en cours d'évolution tous ont une atteinte périventriculaire initiale et la seule la patiente n'en ayant pas et présentant une dissémination systémique a une localisation parenchymateuse (en l'occurrence hépatique) découverte après chimiothérapie de seconde ligne potentiellement active dans les LMNH ganglionnaires (COPA puis CYM).

Dissémination méningée.

Existe-t-il une propension à la dissémination méningée en cas de localisation périventriculaire ou corticale ?.

Dans le groupe avec atteinte périventriculaire ou corticale la glycorachie moyenne est de 0,74 g/l +/- 0,20 et de 0,78 g/l +/- 0,25 dans le groupe sans cette atteinte.

(test t de Student, $p = 0,567$, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0.2114 à 0.1179 ; $t = -0,579$ avec 30 degrés de liberté).

Dans le groupe de patients ayant une atteinte périventriculaire ou corticale la protéinorachie est en moyenne de 0,73 g/l +/- 0,36 et de 0,74 g/l +/- 0,42 dans le groupe de patients n'ayant pas cette atteinte.

(test t de Student, $p = 0,915$, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0.298 à 0.2681 ; $t = -0.108$ avec 30 degrés de liberté).

4 patients sur 18 ayant une atteinte périventriculaire ou corticale, et 3 sur les 13 n'en ayant pas, ont une protéinorachie élevée ($> 0,4$ g/l), sans différence statistiquement significative entre les deux ($p = 1,000$, test de Fisher exact).

Dans le groupe ayant une atteinte périventriculaire ou corticale l'indice de cellularité moyen est de 14,05 +/- 25,12 et de 20,46 +/- 38,61 dans le groupe sans cette atteinte.

(test t de Student, $p = 0,573$, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -29.36 à 16.55 ; $t = -0.570$ avec 30 degrés de liberté).

En cas d'atteinte périventriculaire ou corticale la présence de cellules atypiques ou lymphomateuses est signalée dans 2 cas sur 19 (10 %), en l'absence d'une telle localisation elle est signalée dans 2 cas sur 13 (15 %). ($p = 1,000$, test de Fisher exact).

Atteinte périventriculaire ou corticale	Glycorachie		Protéïnorachie		Indice de cellularité	
	oui	Non	oui	non	oui	non
	0.72 / 0.63 / 0.84 / 1.08 / 0.75 / 0.67 / 0.59 / 0.69 / 0.71 / 0.61 / 1.12 / 0.56 / 0.58 / 1.13 / 1.03 / 0.6 / 0.6 / 0.54 / 0.57	1.09 / 0.94 / 0.92 / 0.51 / 0.63 / 0.71 / 0.66 / 1.41 / 0.7 / 0.85 / 0.54 / 0.63 / 0.61	0.33 / 0.38 / 0.88 / 0.64 / 0.73 / 1.4 / 0.93 / 0.41 / 0.36 / 0.44 / 0.78 / 0.71 / 0.63 / 0.61 / 0.57 / 1.28 / 1.46 / 1 / 0.28	0.31 / 0.39 / 0.7 / 1.55 / 1.57 / 0.64 / 1.02 / 0.77 / 0.5 / 0.25 / 0.88 / 0.62 / 0.45	2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 93 / 15 / 9 / 12 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 2 / 6 / 61 / 47 / 2	3 / 2 / 3 / 12 / 123 / 2 / 14 / 2 / 2 / 2 / 6 / 7 / 88
Médiane	0,67	0,7	0,64	0,64	2	3
Minima	0,54	0,51	0,28	0,25	2	2
maxima	1,13	0,61	1,46	0,45	93	88

Comparant les patients ayant une atteinte périventriculaire ou corticale à ceux n'ayant pas ces atteintes, les valeurs moyennes de la protéïnorachie sont voisines. Il en est de même pour la cellularité, la moyenne de celle-ci étant même plus élevée dans le groupe n'ayant pas d'atteinte périventriculaire ou corticale. Il n'y a de même pas de différence entre le nombre de patients ayant des résultats de cytologie du LCR anormaux, même en présence de cellules anormales. On fait la même observation pour les taux moyens de $\beta 2$ microglobuline et de LDH dans le LCR (respectivement 3,05 mg / l +/- 1,87 versus 3,44 mg / l +/- 1,30, $p = 0,572$, test t de Student, et 80,3 UI / l +/- 86,9 versus 104 UI / l +/- 66,38, $p = 0,477$, test t de Student). Ces résultats doivent tenir compte du fait que 14 / 18 des patients ayant une atteinte périventriculaire ou corticale, et 7 / 13 du groupe de patients sans cette atteinte, bénéficiaient d'une corticothérapie au moment du bilan initial ($p = 0,247$, test de Fisher exact), celle-ci masquant potentiellement certaines cellules atypiques ou malignes, d'autres cellules présentes dans le LCR, les éléments en faveur d'une inflammation, voire d'autres marqueurs lymphomateux potentiels.

La présence d'une atteinte périventriculaire ou corticale ne semble donc pas plus souvent associée à une dissémination méningée initiale ou à un de ses marqueurs.

Cependant en cours d'évolution 4 patientes ont présenté une méningite lymphomateuse ou une neurolymphomatose, 2 avaient au départ une localisation périventriculaire et une localisation corticale.

L'existence d'une méningite dans le cadre du LCP reste un difficile problème de définition. Il peut s'agir d'une méningite lymphocytaire qualifiée de réactionnelle comme on en rencontre lors d'autres processus pathologiques touchant le système nerveux, mais aussi d'une authentique méningite lymphomateuse dont le diagnostic repose sur la présence de cellules lymphomateuses lors de l'examen cytologique du LCR et dont on verra ultérieurement les difficultés de mise en évidence.

Atteinte périventriculaire et leucoencéphalopathie.

Voir le chapitre consacré à la toxicité.

Atteinte méningée et dissémination systémique.

En cours d'évolution 4 patientes ont présenté une méningite lymphomateuse. Chez 2 d'entre elles on a pu mettre en évidence une dissémination systémique. Pour une elle était de localisation parenchymateuse hépatique après chimiothérapie à visée systémique par COPA puis CYM qui pourrait avoir eu une action sur les éventuelles localisations ganglionnaires (et ganglionnaire abdominale pour l'autre), alors que cela ne survient que dans 4 cas sur l'ensemble de la série. 2 patients des 27 sans méningite lymphomateuse et 2 des 4 avec méningite lymphomateuse présentent une dissémination systémique. Là encore, bien qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,070$, test de Fisher exact), nous serions intéressés de connaître le résultat de la même étude sur un effectif plus important.

Atteinte oculaire et dissémination systémique.

2 des 6 patients ayant une maladie oculaire diagnostiquée à la prise en charge initiale (aucun des deux manifestant cette atteinte en cours de traitement) ont ultérieurement une extension systémique. 2 des 25 patients ayant débuté le traitement et n'ayant apparemment pas cette atteinte oculaire ont aussi une extension systémique. La différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative ($p = 0,070$, test de Fisher exact).

Là encore les résultat d'un étude identique menée sur un plus grand effectif devrait, à notre avis, probablement montrer une différence significative.

Toxicité du traitement chimiothérapique.

La toxicité est étudiée à partir des courriers médicaux, des feuilles de résultats biologiques présents dans les dossiers, des observations de suivi des patients dans le dossier médical et le dossier infirmier.

Elle est établie selon l'échelle OMS de toxicité (voir annexe 1).

Concernant la chimiothérapie d'attaque la surveillance biologique est régulière et, en dehors de rares cas particuliers, identique pour tous les patients. Il en est différemment pour la chimiothérapie d'entretien, où l'hospitalisation est généralement inférieure à une semaine et où une surveillance biologique est réalisée tous les dix jours par la suite. Cependant si les résultats sont adressés au médecin traitant du patient, ils ne le sont pas toujours au neuro-oncologue référant et donc le nombre de résultats biologiques au cours du traitement d'entretien varie d'un patient à l'autre.

La toxicité hématologique amène à la prescription de facteur de croissance hématopoïétique, mais cet événement n'a pas été l'objet d'une étude spécifique dans ce travail.

La toxicité digestive haute était prévenue par l'administration systématique d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine selon le protocole.

Concernant la toxicité leucocytaire, le suivi des valeurs d'un patient au cours du traitement d'attaque et des trois cures d'entretien montrait des épisodes de lymphopénie limite (n'entrant pas dans les critères de toxicité OMS) ne semblant pas en relation temporelle avec l'administration du traitement. Une explication possible résiderait dans la possibilité de l'intervention de phénomènes immunologiques (anticorps anti-lymphocytes, consommation, ... ?), le patient ayant présenté une anémie hémolytique six mois avant le début des signes en rapport avec le LCP, la cause avait alors, non sans arguments (voir antécédents), été rattachée à une infection à mycoplasma pneumoniae. Chez ce même patient on retrouve lors du bilan initial une gammopathie monoclonale à minima $\mu 2 / \lambda 2$, et une d'importance moyenne $\gamma 2 / \lambda 2$, le myélogramme et la PBO étaient sans anomalie et il n'ont pas été répétés par la suite.

Par contre une patiente qui développera ultérieurement des épisodes d'anémie hémolytique n'a pas au bilan initial de gammopathie monoclonale et, son suivi se déroulant alors dans un autre centre, nous n'avons pas notion de la survenue de telles anomalies (elle rechutera par la suite sous la forme d'une localisation lymphomateuse hépatique).

Toutes les observations portant sur la dose de méthotrexate doivent intégrer le fait que celle-ci variant de 1 à 3 g / m² est déterminée en fonction de l'âge, initialement les patients de moins de 60 ans recevaient 3 g / m² (en l'absence de contre-indication) et ceux de 60 ans et plus recevaient 1 g / m² puis, devant la bonne tolérance de cette dernière, la dose fut portée à 2 g / m² chez ceux dont l'état semblait le permettre. Si tous les patients sont traités selon ces protocoles (LCP 94 M3 ou OERTC) certains ne pourront figurer dans l'analyse finale de ceux-ci (réalisée en dehors de ce travail) du fait de critères les en écartant.

Toxicité du traitement d'attaque (Tableau A).

Généralités.

Elle concerne trente patients ayant bénéficié de la chimiothérapie d'attaque, un autre patient décédant rapidement après la première dose de la progression tumorale.

Le grade qui figure est le plus élevé atteint pour les trois doses de chimiothérapie d'attaque le rôle de chacune ne pouvant être déterminé du fait du délai court entre chaque dose et donc de l'intrication des effets de chacune.

La toxicité de l'ensemble du traitement d'attaque est étudiée en fonction de la dose de méthotrexate, celle-ci étant la seule variable du protocole.

Toxicité hématologique, digestive, hépatique et rénale.

- La dose de méthotrexate fut de 1 g / m² chez 10 patients d'âge médian 66,5 ans (extrêmes de 60 et 77 ans) dont deux ne reçurent qu'une seule dose, un décéda juste après cette dose et la toxicité ne pu être enregistrée, l'autre compte tenu d'une toxicité hépatique majeure et d'une progression tumorale conduisant au décès. Un patient recut la même cure d'attaque lors de la récurrence tardive. Soit un total de 28 doses.
 - la toxicité leucocytaire fut de grade 0 chez cinq d'entre eux, de 1 chez trois, de grade 4 chez un, la toxicité sur la lignée neutrophilique était de grade 3 chez un (toxicité leucocytaire à 1).
 - la toxicité érythrocytaire fut de 0 chez trois, 1 chez six.
 - la toxicité plaquettaire fut de 0 chez six, 1, 2 et 3 chez un patient pour chaque grade.
 - la toxicité digestive haute fut de 0 chez cinq, 1 chez trois, et 2 chez un.
 - la toxicité rénale est absente chez huit patients et de grade 1 chez un patient.
 - la toxicité hépatique est de grade 0 dans un cas, 1 dans trois cas, 2 dans trois cas, et 3 dans un cas. De grade 4 dans un cas où, associée à la dégradation clinique de la patiente âgée de 71 ans du fait de la progression tumorale, elle amena à la mise en place d'un traitement palliatif.
- la dose de méthotrexate fut de 2 g / m² chez six patients (âge médian 67,5 ans, extrêmes 30 et 76 ans), dont un ne reçut qu'une dose du traitement d'attaque à cette posologie suite à une toxicité rénale après la première dose à 3 g / m². (soit un total de 17 doses).
 - la toxicité leucocytaire était de 0 chez cinq patients, de 2 chez un patient (il n'y eu pas d'atteinte neutrophilique).
 - la toxicité érythrocytaire fut de 0 chez quatre patients, 1 chez un et de grade 2 chez un patient.
 - la toxicité plaquettaire fut de 0 chez cinq patients, 3 chez un patient.
 - la toxicité digestive haute fut de grade 0 chez trois, 1 chez deux et 2 chez un.
 - la toxicité rénale est absente pour cinq patients et de grade 1 pour un patient.
 - la toxicité hépatique est de grade 0 dans trois cas, 1 dans deux cas et 4 dans un cas.
- La dose de méthotrexate était de 3 g / m² chez seize patients (âge médian 49, extrêmes 20 à 65 ans), dont un ne reçut que la première dose (la toxicité est alors dissociable en fonction de la dose compte tenu du délai entre la première et la deuxième du fait de la toxicité) et un, en rechute à distance (237 semaines), reçut le traitement d'attaque du second traitement du même protocole (OERTC) avant la clôture de l'étude ici présentée (soit un total de 49 doses, un patient ayant

présenté une toxicité rénale sévère après la première dose à 3 g /m² recevra les suivantes à 2 g /m²).

- la toxicité leucocytaire fut de grade 0 chez douze, 1 chez trois, 2 chez un, et un patient ayant une toxicité leucocytaire de grade 1 présenta une toxicité neutrophilique de 3.

- la toxicité érythrocytaire fut de grade 0 chez sept patients, 1 chez sept, 2 chez deux.

- la toxicité plaquettaire était de 0 chez quinze patients et 1 chez un.

- la toxicité digestive haute était de 0 chez douze, 1 chez deux, 2 et 3 chez un patient pour chaque grade.

- la toxicité rénale est absente chez quinze patients et de grade 4 chez un patient. Chez ce patient âgé de 31 ans la toxicité rénale apparaît dès J2, atteint son zénith à J6 et se normalise à J16, entraîne un retard thérapeutique de 18 jours et la baisse de posologie à 2 g /m² de MTX. (La toxicité a été jugée en rapport avec une cinétique lente d'élimination du méthotrexate).

- la toxicité hépatique est de grade 0 dans six cas, 1 dans cinq (et un) cas, de grade 2 dans trois cas et 3 dans deux cas.

La toxicité (présentée dans le Tableau A) est rattachée au nombre de patient et non au nombre de dose car elle ne peut être dissociée pour chacune (IV et intrathécale) compte tenu de leur interpénétration. De plus il semble qu'elle ne survienne pas de façon aléatoire mais qu'il existe une susceptibilité propre à chaque patient. Il faut alors tenir compte qu'un patient n'a reçu qu'une dose de 3 g / m² de MTX et deux de 2 g /m² et que la toxicité qu'il a montré est comptabilisée dans chaque groupe de dose comme un patient ayant reçu le traitement d'attaque au complet à cette dose (en réalité ce patient a présenté une toxicité érythrocytaire de grade 1 et rénale de grade 4 lors de la cure à 3 g / m² de MTX et digestive haute de grade 1 lors des deux doses de 2 g /m²).

Tableau A : Toxicités observées au cours du traitement d'attaque.

Toxicité	Dose de MTX	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus (différents de 0)
Leucocytaire	1 g /m ²	5 /9	3 /9			1 /9	4 /9
	2 g /m ²	5 /6		1 /6			1 /6
	3 g /m ²	12 /16	3 /16	1 /16			4 /16
Erythrocytaire	1 g /m ²	3 /9	6 /9				6 /9
	2 g /m ²	4 /6	1 /6	1 /6			2 /6
	3 g /m ²	7 /16	7 /16	2 /16			9 /16
Plaquettaire	1 g /m ²	6 /9	1 /9	1 /9	1 /9		3 /9
	2 g /m ²	5 /6			1 /6		1 /6
	3 g /m ²	15 /16	1 /16				1 /16
Digestive haute	1 g /m ²	5 /9	3 /9	1 /9			4 /9
	2 g /m ²	3 /6	2 /6	1 /6			3 /6
	3 g /m ²	12 /16	2 /16	1 /16	1 /16		4 /16
Rénale	1 g /m ²	8 /9	1 /9				1 /9
	2 g /m ²	5 /6	1 /6				1 /6
	3 g /m ²	15 /16				1 /16	1 /16
Hépatique	1 g /m ²	1 /9	3 /9	3 /9	1 /9	1 /9	8 /9
	2 g /m ²	3 /6	2 /6			1 /6	3 /6
	3 g /m ²	6 /16	5 /16	3 /16	2 /16		10 /16

En analyse de variance aucun type de toxicité ne montre de différence entre les doses de MTX, (p respectivement égal à 0,472, 0,121, 0,726, 0,411, 0,759, 0,411) pour la toxicité globale leucocytaire, érythrocytaire, plaquettaire, digestive haute, rénale et hépatique.

Corticothérapie.

La corticothérapie est systématiquement associée à une supplémentation vitamino-calcique.

Le recours à une insulinothérapie n'a pas fait l'objet d'étude au cours de cette présentation, de même que le retentissement tensionnel artériel.

Toxicité propre à la corticothérapie :

- une patiente, âgée de 66 ans, présente des « effets secondaires de la corticothérapie » sans précision.
- 5 patients présentent une myopathie amyotrophante proximale sévère ou gênant la marche (âges respectifs de 49, 54, 61, 65 et 73 ans).
- 2 patientes âgées de 39 et 65 ans présentent un faciès cushingoïde.
- trois patientes (20, 39 et 51 ans) un syndrome de Cushing sans HTA.
- 1 patiente (75 ans) présente une baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une cataracte bilatérale. Il est à noter que cette patiente verra apparaître en fin de chimiothérapie d'entretien un phénomène de tyndall vitréen potentiellement en rapport avec une atteinte lymphomateuse (même séquellaire ou cicatricielle ?), stable par la suite avec 18 mois de recul.
- 1 patiente (54 ans) a présenté une perforation sigmoïdienne entraînant un retard de 6 ½ semaines dans l'administration de la troisième dose de MTX. Alors qu'elle était en RC post - traitement d'attaque et avec un état général contre indiquant la poursuite de la chimiothérapie, elle reçut une radiothérapie et décéda de la récurrence cérébrale à 82 semaines du J0 de la CA.
- parmi ces patients une a présenté deux effets secondaires de la corticothérapie (myopathie et perforation sigmoïdienne).
- la survenue d'infection sera étudiée ultérieurement avec la toxicité de la chimiothérapie.

La médiane d'âge des patients présentant une toxicité due à la corticothérapie est de 61 ans, le premier quartile de 49 ans et le troisième de 65,5 ans, alors que pour les patients ne présentant pas cette toxicité les valeurs sont respectivement 52,5, 48,5 et 71,5.

Le test de Student permet de comparer l'âge des deux groupes de patients présentant ou non une toxicité et la valeur de p est 0,6, il ne semble donc pas y avoir d'influence de l'âge sur la survenue d'une toxicité des corticoïdes.

Phénomènes observés et consignés.

Phénomènes potentiellement d'origine toxique médicamenteuse :

- une patiente âgée de 51 ans (dose de MTX à 3 g /m²) a présenté une hypersensibilité sensorielle de l'ouïe, du goût et de l'odorat. Cette patiente a évolué vers une neurolymphomatose atteignant notamment le V, le VII la racine C8 gauches, puis une atteinte systémique sous la forme d'une tuméfaction ganglionnaire cervicale (sous maxillaire et sous mandibulaire).
- une patiente âgée de 67 ans (dose de MTX à 1 g /m²) présente, après chaque injection intrathécale de MTX, une somnolence et un syndrome confusionnel discret, spontanément régressifs en vingt quatre heures. Cette patiente décédera d'une hémorragie intratumorale 49 jours après le traitement d'attaque.
- une patiente âgée de 73 ans (dose de MTX à 2 g /m²) présentera suite à une dose de MTX systémique un épisode de dyspnée sine materia (élimination d'une embolie pulmonaire par angio-scanner).
- une patiente âgée de 61 ans (MTX à 1 g /m²) présentera une polyneuropathie compatible avec une atteinte secondaire à la chimiothérapie, une origine post infectieuse restant possible compte tenu d'une infection systémique sévère ayant motivé un séjour en unité de réanimation.

Infections.

La survenue d'infection au sein d'une telle polychimiothérapie ne peut être attribuée à une drogue en particulier. Elle n'est pas systématiquement associée à une leucopénie.

- une patiente âgée de 76 ans (MTX à 2 g /m², toxicité leucocytaire de grade 0) a présenté une infection urinaire à E. coli. On observera la guérison sous antibiothérapie.
- une patiente âgée de 65 ans (MTX à 2 g /m², toxicité leucocytaire de grade 2) a présenté une infection urinaire à staphylocoque A multirésistant, le décès est survenu suite à l'apparition brutale de troubles de la conscience, (évolution fatale en 24 heures) 27 jours après la fin de la CA, non expliqués par une éventuelle progression tumorale.
- une patiente âgée de 47 ans (MTX à 3 g /m², toxicité leucocytaire de grade 1) présentera une infection urinaire guérie sous antibiothérapie.

– une patiente âgée de 61 ans (MTX à 1 g/m², toxicité leucocytaire de grade 0) présentera un choc toxi-infectieux secondaire à une lymphangite du membre supérieur à staphylocoque aureus (neutropénie sévère) motivant un transfert en réanimation (retard de 3 semaines dans l'évaluation clinico-radiologique post -CA). On observera dans les suites une polyneuropathie pour laquelle on évoque une origine soit post infectieuse soit due à la chimiothérapie. La patiente décédera de l'évolution tumorale alors que la radiothérapie était programmée.

Observations.

Le patient ayant une deuxième chimiothérapie, après récurrence tardive, a présenté les mêmes grades de toxicité durant le traitement d'attaque et la première cure d'entretien du second traitement que lors des mêmes cures du premier traitement, sauf pour la toxicité hépatique nulle lors de la première CA et de grade 1 lors de la seconde (trois ans plus tard).

Sur sept cas de toxicité hépatique intéressant les TGO et les TGP, le grade de toxicité des TGP est supérieur à celui des TGO dans cinq cas, généralement de une unité (de trois dans un cas), l'inverse s'observe dans deux cas (différence de une et deux unités). Les données présentées dans les dossiers ne permettent pas d'étudier la proportion d'enzyme d'origine hépatique ou musculaire (myopathie cortisonique). Une seule fois la toxicité a priori une forme mixte cytolytique et rétentionnelle (TGO grade 1, TGP 2, phosphatases alcalines 1). Par ailleurs l'élévation des phosphatases alcalines (en grade de toxicité) est supérieure à celle de la bilirubine dans tous les cas où elle est présente, son élévation précédant celle de la bilirubine. Il est à noter qu'un patient ayant une élévation des transaminases (grade 1 sous MTX à 2 g/m²) avait avant toute chimiothérapie une élévation inférieure à cette valeur avec un rapport ALAT / ASAT supérieur à 1 et une macrocytose.

La survenue d'une leucoencéphalopathie sera étudiée avec la toxicité du traitement d'entretien. En effet celle-ci survient en général avec un délai supérieur à la durée de l'intercure et il serait bien difficile d'attribuer la leucoencéphalopathie apparue ultérieurement à la première cure de chimiothérapie d'entretien à la chimiothérapie d'attaque, comme de récuser le rôle de cette dernière.

Sans que l'on puisse établir une relation directe avec la toxicité, car non explicite dans les dossiers, on remarque pour certains patients un retard entre le J0 réel de la première cure d'entretien et le J0 établi à partir du délai de six semaines entre les premiers jours de traitement de chaque cure. Ce retard est de deux semaines pour une patiente ayant eu une toxicité de grade 3 leucocytaire, de une semaine pour un autre ayant une toxicité hépatique de grade 2, de 1 semaines pour un patient ayant une toxicité de grade 2 hépatique. Il varie de 1 à 2 semaines pour deux patients et est de 4 semaines pour un autre n'ayant pas fait montre de toxicité. Les durées de survie de ces patients sont de 252+, 42+, 253+, 14, 145+ et 101+. Les calculs du nombre de survivants à chaque échéance faits pour l'établissement des courbes de survie globales ne semblent pas montrer un rôle défavorable de ce retard au terme du recul évolutif.

Dans chaque groupe la toxicité la plus élevée n'est pas observée chez les patients les plus âgés.

Regardons les associations de différents types de toxicité hématologique rénale et hépatique au sein d'un groupe de patients recevant la même dose de MTX.

Dans le groupe de 10 patients traités par 1 g de MTX par m², l'âge va de 61 à 78 ans, 2 (60 et 65 ans) décèdent en cours de CA un (60 ans) juste après la première dose de MTX dont la toxicité ne sera pas enregistrée. Un patient (76 et 78 ans) recevra la même cure d'attaque après récurrence tardive et présentera un type de toxicité lors de la première cure et deux lors de la seconde, la comptabilité des toxicités est établie comme s'il s'agissait d'un patient supplémentaire. 9 patients présentent au moins un type de toxicité. 1 (76 ans) un seul, 3 (61, 66 et 78 ans) deux, 3 (61, 71 et 75 ans) trois et 2 (65 et 67 ans) quatre types. Leurs âges sont de 61, 61, 65, 66, 67, 71 et 76 ans (78 ans). Celui ne présentant pas de toxicité était âgé de 77 ans. L'effectif du groupe sans toxicité est trop faible pour établir un test statistique.

Dans le groupe de 5 traités par 2 g/m² l'âge va de 30 à 76 ans, tous présentent au moins un type

de toxicité. 3 (30, 70 et 76 ans) un type, 1 (60 ans) deux types de toxicité et 1 (65 ans) les cinq. Dans le groupe de 16 (+1) patients traités par 3 g/m^2 l'âge va de 20 à 65 ans, 13 patients présentent un type au moins de toxicité. La toxicité présentée par le patient recevant le même traitement d'attaque lors de la récurrence est rapportée comme pour un patient supplémentaire, celle du patient traité par une seule dose de 3 g/m^2 de MTX l'est aussi. 3 patients (20, 52 et 52 ans) n'ont présenté aucune toxicité lors de ce traitement d'attaque, 3 (49, (52) et 53 ans) ont présenté un type de toxicité, 8 (30, 41, 45, 47, 47, 49, 51 et 54 ans) deux types, et 3 (39, 51 et 65 ans) quatre types de toxicité.

Compte tenu des faibles effectifs les tests statistiques ne sont pas réalisables, mais le nombre de types de toxicité ne semble pas être différent en fonction de l'âge.

A partir du tableau A nous allons calculer la probabilité de survenue chez un même patient des associations observées :

- nous n'étudions ici que les associations de toxicités et donc ne faisons pas intervenir la probabilité d'association avec des toxicité de grade 0.

- dans le groupe traité par 1 g de MTX par m^2 chaque association est survenue une fois

- L1 E1 : 0,222

- D1 H3 : 0,037

- D1 H1 : 0,11

- E1 H2 R1 : 0,024.

- E1 P1 H2 : 0,025.

- L1 P2 H1 : 0,012.

- E1 L1 H1 : 0,15.

- E1 L4 P3 H4 : 0,004.

- E1 P1 D1 H2 :

- dans le groupe traité par 2 g de MTX par m^2 , chaque association est survenue une fois

- E1 H1 : 0,055.

- E2 L2 P3 H4 R1 : 0,0008.

- dans le groupe traité par 3 g/m^2 :

- E1 R4 : 0,027.

- E1 H3 : 0,054.

- E2 L1 : 0,023.

- E1 H2 : 0,082.

- E2 H1 : 0,039.

- D2 H1 : 0,037.

- E1 L1 : 0,222.

- D3 H1 : 0,037.

- E1 L4 D1 H1 : 0,008.

- L1 P1 D1 H1 : 0,004.

Où E, L, P, R et H sont respectivement les toxicités érythrocytaires, leucocytaires, plaquettaires, rénales et hépatiques l'indice qui y est rattaché étant le grade de toxicité.

Il semble que compte tenu des probabilités de telles associations chez un même patient leurs survenues ne sont pas fortuites, nous reviendrons sur ce sujet lors de l'étude de la toxicité du traitement d'entretien.

Toxicité du traitement d'entretien.

Modalités.

85 cures d'entretien ont pu être délivrées à dix neuf patients.

Une patiente a reçu son traitement d'entretien dans un autre centre hospitalier et la toxicité n'est établie qu'à partir des correspondances du médecin hématologue de ce centre.

Cinq patients âgés de 61, 67, 71, 75 et 76 ans ont reçu une dose de méthotrexate de 1 g/m^2 lors du traitement d'entretien représentant vingt et une cures.

Quatre patients âgés de 30, 60, 70 et 73 ont reçu une dose de méthotrexate de 2 g /m², représentant dix sept cures d'entretien.

Dix patients âgés de 20, 39, 47, 47, 49, 51, 52, 53 et 65 ont reçu 3 g de méthotrexate par m², lors de 42 cures d'entretien.

On décrira la toxicité pour chaque patient au cours du traitement d'entretien afin de mettre en évidence sa répétition préférentielle chez un même patient.

La toxicité digestive haute n'a été enregistrée que pour le traitement d'attaque, compte tenu des objectifs initiaux de ce travail.

Nous allons étudier le grade OMS maximal de toxicité, son moment de survenue, ainsi que son début et sa fin (ceux-ci étant établis à partir des comptes rendus biologiques disponibles alors que les prélèvements sanguins ne sont pas fait pour tous les patients aux mêmes moments au cours de l'intercure). Le retard à la réalisation de la cure suivante entraîné par la toxicité est évalué sur la base de 5 semaines entre la fin d'une cure et le début de la suivante (6 semaines en durée de cycle). Lorsque le retard aura d'autres causes, en présence d'une toxicité, celles-ci ne pourront pas être évaluées pour elles-mêmes compte tenu de l'absence de données à ce sujet, la convocation pour le traitement étant réalisée par conversation téléphonique.

Toxicité érythrocytaire.

- sous 1g de méthotrexate par m². Un seul patient âgé de 61 ans a présenté une toxicité érythrocytaire, de grade 3 lors de la première cure d'entretien et de grade 2 lors de la seconde (toxicité résiduelle de grade 1), de grade 0 lors des quatre autres cures d'entretien. La toxicité était de grade 0 lors du traitement d'attaque. Lors de la première cure, la toxicité est apparue dès le J3, elle a atteint le grade 2 à J9, 3 à J15 puis 1 à J35. La toxicité est apparue dès J1 pour la seconde cure.
- sous 2 g de méthotrexate par m². Une seule patiente (60 ans) a présenté une toxicité, encore celle-ci n'est-elle que de grade 1, lors des première, quatrième et cinquième cure. Lors du traitement d'attaque elle était nulle. (5 cures).
- sous 3 g de méthotrexate par m².
 - Deux patients (65 et 49 ans) ont présenté lors d'une cure une toxicité de grade 1 sur les cinq cures réalisées. Un avait eu une toxicité de grade 3 et l'autre de 0 lors du traitement d'attaque (respectivement).
 - une patiente (20 ans) a présenté une toxicité de grade 2 lors de la première cure et 1 lors de la troisième. 0 lors du traitement d'attaque (6 cures).
 - une patiente (47 ans) a présenté une toxicité de grade 4 ayant nécessité la transfusion de deux culots globulaires lors de la première cure d'entretien, puis de grade 1 lors des quatre autres traitements d'entretien. La toxicité avait été de 1 lors du traitement d'attaque. (5 cures).

En résumé :

- un épisode de toxicité de grade 2 et un de grade 3 sur 21 cures d'entretien à 1 g de méthotrexate par m², trois épisodes de toxicité de grade 1 sur 17 cures d'entretien à 2 g de méthotrexate par m², et 7 épisodes de toxicité de grade 1, 1 de grade 2 et 1 de grade 4 lors de 42 cures d'entretien à 3 g de méthotrexate par m².
- la toxicité érythrocytaire touche 6 patients, 2 une fois, 2 deux fois, 1 trois fois et 1 cinq fois.
- l'évolution de la toxicité est variable mais on constate, qu'au cours d'une même cure, elle survient plus précocement et disparaît plus tardivement que le grade est plus élevé (peut être du fait d'une valeur liée à une toxicité résiduelle en début de cure sans atteindre le « grade 1 OMS »), malheureusement nous n'avons pas répertorié ces données lors de ce travail).
 - Il est manifeste que le degré de toxicité érythrocytaire augmente avec la dose. Que la répétition de la toxicité a tendance à se faire chez les mêmes patients autrement dit la survenue de la toxicité n'est pas aléatoire. S'agit-il d'une réelle susceptibilité individuelle ou bien le marqueur de toxicité (nombre de cellules ou taux enzymatique ou de métabolite, ...) préalable à chaque cure est-il à une valeur référence pour chaque cure, son évolution se faisant par la suite à partir de ce taux (ceci étant peut-être le cas lorsque la toxicité se répète chez un même patient lors de cures contiguës). L'enregistrement de la plupart des données, lors de ce travail, fait sous forme de grade

de toxicité et leur évolution, sans enregistrement des valeurs initiales lors de chaque cure, ne permet malheureusement pas de confirmer cette hypothèse et de vérifier qu'elle soit seule en cause.

Toxicité leucocytaire.

- sous 1 g de méthotrexate par m² :

- un patient âgé de 76 ans présente une toxicité de grade 1 à J 10 de la quatrième cure et 2 à J 10 de la cinquième cure (toxicité neutrophilique de grade 3) résolution à J 30. La reprise de la chimiothérapie lors de la récurrence à 88 semaines n'entraîne pas de toxicité leucocytaire (5 cures).
- un patient âgé de 71 ans présente une toxicité de grade 1 à J20 de la deuxième cure et lors de la troisième, pas de toxicité lors de la première cure (trois cures au traitement d'entretien). Toxicité de grade 1 lors du traitement d'attaque. Il n'y avait pas de toxicité lors de la première cure.
- une patiente âgée de 75 ans a présenté une toxicité de grade 2 lors de la deuxième cure, de grade 1 lors de la troisième, de la quatrième et de la cinquième, de grade 2 lors de la sixième. La toxicité neutrophilique était parallèlement de 1 lors de la deuxième cure, 2 lors des troisième quatrième et cinquième cures et de grade 3 lors de la sixième (6 cures).
- un patient âgé de 61 ans présente une toxicité de grade 2 (2 neutrophilique) lors de la première cure, 1 (2 neutrophilique) lors de la deuxième, elle sera absente lors des quatre suivantes, comme elle l'avait été lors du traitement d'attaque (6 cures).
- une patiente n'a eu qu'une cure, sans toxicité. De même que lors du traitement d'attaque.

- sous 2 g de méthotrexate par m² :

- une patiente âgée de 73 ans présente une toxicité de grade 2 lors de la sixième cure. Celle-ci est au zénith au huitième jour. Parallèlement on observe une toxicité neutrophilique de grade 1 (grade 0 lors du traitement d'attaque, 6 cures).
- un patient âgé de 30 ans (trois cures), en présente une de grade 2 (2 neutrophilique) lors de la troisième cure, n'avait pas eu de toxicité lors du traitement d'attaque.

- sous 3 g de méthotrexate par m² :

- une patiente âgée de 47 ans a présenté une toxicité leucocytaire de grade 1 et neutrophilique de grade 2 lors de la quatrième cure, de grade 2 et 2 lors de la cinquième. Au cours du traitement d'attaque il n'y avait pas eu de toxicité (5 cures).
- une patiente âgée de 65 ans a présenté une toxicité leucocytaire de grade 1 et neutrophilique de grade 3 lors de la quatrième cure sur les cinq délivrées.
- un patient âgé de 52 ans a présenté une toxicité leucocytaire de grade 1 lors des première, quatrième cinquième et sixième cures, de grade 2 lors de la troisième, celles-ci s'accompagnaient d'une toxicité neutrophilique de grade 2 lors de la troisième cure et de grade 1 lors de la sixième. Il n'y avait pas eu de toxicité lors du traitement d'attaque (6 cures).
- une patiente âgée de 20 ans a présenté une toxicité de grade 1 lors des première et troisième cures, sans qu'il en fut de même lors du traitement d'attaque (6 cures).
- une patiente âgée de 52 ans a présenté une toxicité leucocytaire de grade 1 lors de la troisième cure, et leucocytaire de grade 1 et neutrophilique de grade 2 lors de la quatrième (6 cures).
- une patiente âgée de 51 ans a présente une toxicité leucocytaire de grade 1 lors des troisième cinquième et sixième cures, neutrophilique de grade 1 lors de la cinquième cure. Toxicité nulle lors du traitement d'attaque.
- une patiente âgée de 47 ans a présenté une toxicité de grade 1 lors du traitement d'attaque de grade 2 lors de la première cure du traitement d'entretien (grade 2 neutrophilique) puis de grade 1 lors des deuxième troisième et quatrième cures, lors de cette dernière la toxicité neutrophilique était de grade 1.

En résumé :

- sur 21 cures de méthotrexate à 1 g /m² on observe, pour les leucocytes, 7 fois une toxicité de grade 1, 4 fois une toxicité de grade 2 et pour les neutrophiles 1 fois une toxicité de grade 1, 6 fois de grade 2 et 2 fois de grade 3.
- sur 17 cures de MTX à 2 g /m² on observe deux fois une toxicité leucocytaire de grade 2, une fois une toxicité neutrophilique de grade 1 et une fois de grade 2.
- sur 42 cures de MTX à 3 g /m² on observe une toxicité leucocytaire de grade 1 dix sept fois, de grade 2 deux fois, une toxicité neutrophilique de grade 1 deux fois, de grade 2 cinq fois et de grade 3 une fois.

- dans un seul cas elle entraîna un retard thérapeutique l'administration de la cure suivante étant reportée de une semaine.
- elle touche 13 patients, 3 une fois, 5 deux fois, 2 trois fois, 2 cinq fois.

Compte tenu de la période de huit à dix jours séparant les examens sanguins de surveillance biologique la cinétique de la toxicité ne peut être déterminée avec précision et certitude, on peut cependant l'approcher.

- pour un grade de toxicité leucocytaire de 1 elle survient entre J8 et J25 et se résout entre J20 et J43, le plus souvent elle apparaît entre J10 et J15 et disparaît entre J 30 et J 40.
- pour une toxicité leucocytaire de grade 2 elle apparaît entre J 12 et J 16, est maximale entre J 22 et J 33 (dans un cas elle reste à 2 de J 15 à J 43, dans ce cas nous n'observons pas sa disparition avant le début de la cure suivante) puis se résout entre J 23 et J 38. Nous n'avons pas ces données pour une toxicité de grade 3.
- le début et le zénith de la toxicité ne dépendent pas du nombre de cures antérieures, mais semblent en général plus précoces que le degré de toxicité est important. De même (et comme on pouvait s'y attendre) la résolution de la toxicité est plus tardive que son degré est plus élevé.
- si la toxicité neutrophilique accompagne fréquemment la toxicité leucocytaire (elle n'existe jamais en dehors d'elle), son début peut précéder ou suivre celui de la toxicité leucocytaire, il en est de même pour son zénith et sa résolution.
- s'il n'y a pas de relation constante entre le degré de toxicité leucocytaire et le degré de toxicité neutrophilique lorsqu'il existe, il est plus fréquent d'avoir une toxicité neutrophilique plus importante que la toxicité leucocytaire (en général de 1 degré) que l'inverse.
- le fait de débiter une cure avec une toxicité résiduelle de la cure précédente augmente le grade de toxicité de la cure. La toxicité se manifeste alors de plus en plus tôt au cours de chaque cure, et dure de plus en plus longtemps à mesure du nombre de cures et /ou à mesure que la toxicité est plus élevée (ces deux éléments ne pouvant être séparés).

Toxicité plaquettaire.

Sous 1 g de méthotrexate par m² un patient âgé de 71 ans présente une toxicité de grade 1 lors des trois cures d'entretien. Suite à la seconde cure et à une embolie pulmonaire, il bénéficiera d'un traitement au long court par AVK (relayé par HBPM durant la troisième cure) il décédera après cette dernière cure d'une nouvelle embolie pulmonaire. La toxicité était de grade 2 lors du traitement d'attaque.

Sous 2 g de méthotrexate par m² un patient âgé de 30 ans a présenté une toxicité de grade 4 spontanément résolutive en six jours, sans récurrence lors des deux autres cures. Toxicité nulle du traitement d'attaque. (5 cures).

Sous 3 g de méthotrexate par m² une patiente âgée de vingt ans a présenté une toxicité de grade 3 lors de la première cure du traitement d'entretien. Toxicité nulle lors du traitement d'attaque. (6 cures).

En résumé un seul patient a présenté une toxicité dans chaque groupe de traitement. Deux patients ayant les posologies de méthotrexate les plus élevées (2 et 3 g / m²) ont eu une toxicité élevée lors d'une cure sur 3 et 6 cures administrées chez chacun. Un patient a eu une toxicité de grade 1 lors des trois cures d'entretien qui lui furent administrées et décéda par la suite d'une récurrence d'embolie pulmonaire.

Compte tenu du faible nombre de cas intéressés, les conclusions présentées sont à prendre avec moult précautions :

- Comme pour la toxicité érythrocytaire la toxicité a tendance à se reproduire chez les mêmes patients. Il ne semble pas y avoir de relation entre la dose de méthotrexate du traitement et la fréquence de survenue (respectivement 13 et 9 /21, 2 et 2 /17, 19 et 8 /42) ou le degré de la toxicité de la cure.
- la toxicité se manifeste dans les vingt premiers jours et se résout en une dizaine de jours.

Le seul patient du groupe 1 g /m² qui présente une toxicité plaquettaire décède d'une embolie pulmonaire récidivante, nous discuterons ultérieurement le rôle éventuel du traitement.

Toxicité sanguine.

Selon les données ci-dessus exposées, la toxicité sur un même type cellulaire tend à se répéter chez certains patients, ce qui semble correspondre à une susceptibilité propre aux cellules impliquées, mais pourrait aussi signifier une toxicité résiduelle (n'entrant pas dans la gradation OMS) en début de cure, comme cette possibilité n'avait pas été prise en compte lors du recueil de données nous ne pouvons malheureusement pas la vérifier. Cependant il est possible d'établir la fréquence de survenue de la répétition du phénomène chez un même patient et la comparer à la probabilité théorique calculée à partir de la fréquence observée sur le nombre total de cures à une même dose. Par contre l'atteinte de plusieurs lignées différentes semble rare chez le même patient, nos données ne permettent pas de conclure au caractère aléatoire de ces associations dans les rares cas où elles se produisent.

6 patients ont présenté une toxicité érythrocytaire, 13 une toxicité leucocytaire et 3 une toxicité plaquettaire.

Toxicité hépatique.

Sous 1 g de méthotrexate par m²:

- une patiente âgée de 75 ans a présenté une toxicité de grade 2 (TGO) lors de la deuxième cure d'entretien, dès J3 et normalisation à J 24 (6 cures). Lors du traitement d'attaque le grade était aussi de 2.
- un patient âgé de 61 ans a présenté une toxicité de grade 2 (TGO, 1 TGP) dès la première cure (6 cures). Il y avait eu une toxicité identique lors du traitement d'attaque.

Sous 2 g de méthotrexate par m²:

- une patiente âgée de 73 ans a présenté une toxicité de grade 1 (TGO) lors de la première cure sur les six réalisées.
- un patient âgé de 30 ans a présenté une toxicité de grade 3 (bilirubine) et 1 (TGP) lors de la deuxième cure sur les trois réalisées.
- tous deux n'avaient pas été victimes d'une telle toxicité lors du traitement d'attaque.

Sous 3 g de méthotrexate par m² :

- une patiente âgée de 52 ans a présenté une toxicité de grade 1 (phosphatases alcalines) de grade 3 (TGO, TGP à 1) lors de la deuxième cure, de grade 1 (TGO) lors de la quatrième et de grade 2 (TGO, 1 pour TGP) lors de la cinquième et dernière. La toxicité lors du traitement d'attaque était nulle.
- une patiente âgée de 53 ans a présenté une toxicité de grade 1 (TGO) lors de la première cure sur deux cures réalisées. La toxicité hépatique du traitement d'attaque était de grade 2.
- une patiente âgée de 65 ans a présenté une toxicité de grade 1 (TGP) lors de la première cure des cinq réalisées. La toxicité hépatique était déjà de 1 lors du traitement d'attaque.
- une patiente âgée de 20 ans a présenté une toxicité de grade 2 lors de la première des six cures d'entretien. Celle-ci était absente du traitement d'attaque.
- une patiente âgée de 51 ans a présenté une toxicité de grade 3 (TGO, 2 TGP) lors de la première cure et de grade 2 (TGP) lors de la cinquième cure (6 cures). Elle avait été de 1 lors du traitement d'attaque.
- une patiente âgée de 39 ans a présenté une toxicité de grade 3 (TGO et 1 TGP et phosphatases alcalines) lors de la première et seule cure d'entretien. Elle était de 1 lors du traitement d'attaque.

En résumé :

- 10 patients ont présenté une toxicité hépatique.
 - à la posologie de 1 g de MTX par m² deux patients présentent une toxicité de grade 2 lors d'une cure pour chacun.
 - Sous 2 g de MTX par m² deux patients présentent une toxicité à une seule cure (grade 1 et grade 3).
 - Sous 3 g de MTX par m² six patients ont présenté une toxicité lors de neuf cures, quatre de grade 1 deux de grade 2 et trois de grade 3.
- Sur douze cures la toxicité hépatique est de grade 1 dans six cas, 2 dans quatre cas et 3 dans

trois cas.

- La toxicité intéresse les transaminases dans 12 cures, dans cinq cas elle touche les deux enzymes et alors le grade est plus important sur les TGO (dans un cas il est le même) et l'élévation des TGP est en retard de un à deux jours sur celle des TGO, dans quatre cas elle touche seulement les TGO et dans trois seulement les TGP. Dans un seul cas (MTX à 3 g /m²) le syndrome cytolytique était associé à une élévation des phosphatases alcalines.
- La durée de la toxicité est plus brève sur les marqueurs hépatiques que sur les lignées sanguines, elle s'élève entre J 2 et J4, atteint son zénith entre J 5 et J8 et s'annule entre J 10 et J15 (un cas à J 23) sans relation avec la dose de MTX, ni le grade de toxicité.
- La répétition de la toxicité chez un même patient est plus rare que pour la toxicité sur les lignées sanguines.
- La toxicité enregistrée lors du traitement d'attaque n'a pas de valeur pronostique sur la survenue d'une toxicité lors du traitement d'entretien. De même la survenue d'une toxicité lors de plusieurs cures chez un même patient est un événement rare. Dix patients ont présenté une toxicité, un lors de trois cures différentes et un autre lors de deux cures. Même si l'existence d'un facteur individuel de susceptibilité est probable.

Toxicité rénale.

Quelle que soit la dose de méthotrexate, sous réserve du respect des précautions du protocole thérapeutique, aucune des cures d'entretien n'a entraîné de toxicité rénale.

Corticothérapie.

Aucun nouvel effet secondaire des corticoides n'est enregistré suite à l'une quelconque des cures d'entretien, et pour une des patientes, on relève une régression des troubles musculaires dès la quatrième cure du traitement d'entretien.

Infections.

Une infection durant ou après l'administration de la cure d'entretien survient à quatre reprises :

- une patiente âgée de 47 ans traitée par méthotrexate à la dose de 3 g /m² présente une infection urinaire puis une bronchite suite à la troisième cure d'entretien, les toxicités leucocytaire et neutrophilique sont absentes.
- une patiente âgée de 65 ans traitée par méthotrexate à 3 g /m² présente une pneumopathie atypique après la deuxième cure d'entretien, les toxicités leucocytaire et neutrophilique sont absentes.
- une patiente âgée de 47 ans, suite à la première cure (MTX à 3 g / m²), présente une pneumopathie infectieuse, la toxicité leucocytaire est de grade 1, la toxicité neutrophilique de grade 0.

Ces infections n'ont à aucun moment entraîné le décès ou le report du traitement suivant.

Nous n'avons pas mentionné les infections survenues en cours de chimiothérapies chez des patients dont l'état clinique, du fait de la progression tumorale terminale, favorisait l'apparition tel que troubles de la conscience ou de la déglutition.

Leucoencéphalopathie.

On utilisera le terme de leucoaraïose en cas d'atteinte radiologique et celui de leucoencéphalopathie pour décrire une atteinte globale clinique et radiologique (cette précision semble nécessaire car si elle est l'acception la plus courante elle n'est pas admise par tous les auteurs).

La survenue d'une leucoencéphalopathie clinique n'étant pas systématiquement associée à une leucoaraïose, même en cas de réponse complète persistante cérébrale, et le moment d'apparition de l'une ou des deux pouvant être décalé par rapport au traitement on regroupera les atteintes

apparues suite à la chimiothérapie d'attaque et celles survenues en cours ou après la chimiothérapie d'entretien.

Enfin on présentera les cas survenus après radiothérapie.

L'atteinte clinique des fonctions supérieures est évaluée par le MMS (Derouesné et al. , 1999, 145).

La leucoaraïose ne peut être affirmée qu'en l'absence de maladie lymphomateuse résiduelle. Cependant nous présentons de rares patients pour lesquels le compte rendu de l'imagerie cérébrale mentionne cette observation et chez qui persiste la maladie, ou chez qui elle récidive rapidement.

Modes de survenue de la leucoencéphalopathie.

Sous 1 g de méthotrexate par m² :

- un patient âgé de 61 ans a présenté une leucoaraïose suite à la chimiothérapie d'attaque, celle-ci s'est accentuée durant le traitement d'entretien et s'est progressivement accompagnée d'une importante atrophie intéressant l'encéphale y compris le tronc cérébral (atteinte tumorale initiale de la fosse postérieure). Cliniquement l'évolution montre une atteinte des fonctions supérieures sans pouvoir affirmer qu'elle soit due à la chimiothérapie, le MMS fluctuant entre 20 et 25 depuis la prise en charge initiale (avant chimiothérapie) avec un recul évolutif de 145+ semaines (l'index de Karnofsky initial était de 50-60 et de 60-70 lors la dernière consultation de suivi).

- une patiente de 66 ans (atteinte d'un diabète non insulino-dépendant) n'avait pas de leucoencéphalopathie suite à la chimiothérapie d'attaque. La leucoaraïose est apparue cinq mois après la radiothérapie (44 grays sur la tumeur et 24 sur l'encéphale), parallèlement apparaissaient des troubles de la mémoire prédominant sur la fixation, des troubles de l'attention et du calcul, le MMS chutant de 28 à 21 /30 après la radiothérapie. Deux mois plus tard cependant survenait une reprise évolutive tumorale.

- un patient âgé de 71 ans a présenté une leucoaraïose et une atrophie corticale discrètes suite à la deuxième cure d'entretien, le MMS à 28 /30 avant le traitement est à 30 /30 dès l'évaluation post -CA (décès à 25+ semaines d'une embolie pulmonaire) (l'index de Karnofsky initial était de 50 et de 80 à la dernière consultation de suivi).

- une patiente âgée de 75 ans a présenté une leucoaraïose après la cinquième cure de chimiothérapie d'entretien, puis dix mois après celle-ci une atrophie cortico-sous corticale est apparue, puis enfin une atrophie cérébelleuse (une des localisations initiales de la maladie) trois mois plus tard (l'index de Karnofsky initial était de 60, et de 60 à la dernière consultation de suivi). Depuis leur apparition ces éléments restent stables, la patiente ne semble pas manifester d'atteinte cognitive, le MMS est à 30 /30 lors de la dernière consultation. Il était à 24 /30 avant le traitement, une amélioration était apparue en cours du traitement d'attaque il est à 30 dès l'évaluation post -CA et le reste à 117+ semaines.

Sous 2 g de méthotrexate par m² :

- un patient âgé de 31 ans (une dose du traitement d'attaque à 3 g /m² les deux autres à 2 g /m², puis trois cures du traitement d'entretien) présente une leucoaraïose suite à la radiothérapie, alors qu'il en était indemne suite à la troisième cure d'entretien. Le MMS était à 30 avant la radiothérapie. Cependant le patient n'a jamais été en réponse ne serait-ce que partielle au traitement, il n'est donc pas possible d'affirmer l'origine des anomalies radiologiques.

- un patient âgé de 70 ans (tabagisme, 50 paquets-années) n'avait pas de leucoencéphalopathie suite à une radiothérapie après un traitement chimiothérapique d'attaque et quatre cures d'entretien. Le MMS à 28 /30 en cours de traitement atteignait puis se maintenait à 30 /30 au cours du suivi post -thérapeutique (82+ semaines) (l'index de Karnofsky initial était de 50-60 et de 70 à la dernière consultation de suivi).

- une patiente âgée de 73 ans (HTA depuis 10 ans) présentait une leucoaraïose périventriculaire et sous corticale bilatérale quasi-symétrique apparue après la première cure d'entretien puis stable depuis. Le MMS initial à 27 /30 est à 30 dès l'évaluation post -CA et le reste à 85+ semaines (l'index de Karnofsky initial était de 60 et de 70 à la dernière consultation de suivi).

- une patiente en MS cérébrale âgée de 76 ans présentait une leucoaraïose suite au traitement d'attaque.

Sous 3 g de méthotrexate par m² :

- un patient âgé de 49 ans présentait une atrophie cortico-sous corticale apparue après la CE1 et progressive au cours du traitement d'entretien sans leucoaraïose, une dilatation ventriculaire modérée suite à la sixième cure d'entretien. Le MMS reste à 30 /30 avec 237 semaines de recul (moment de la rechute lymphomateuse cérébrale) (l'index de Karnofsky initial était de 80 et de 70-80 au dernier suivi avant diagnostic de récurrence).
- une patiente âgée de 52 ans présente suite au traitement d'entretien (5cures) une leucoaraïose accompagnée d'une atrophie. Les troubles neuropsychiques régressaient partiellement après la fin du traitement. Le MMS à 11 /30 avant le traitement est actuellement à 12 /30 à 18 mois de la fin du traitement (l'index de Karnofsky initial était de 60 et reste identique à la dernière consultation de suivi), la patiente est atteinte d'une baisse de l'acuité visuelle importante, de troubles cognitifs qualifiés de sévères et d'un syndrome ataxique modéré. A noter qu'elle avait un mode révélateur où dominaient la baisse de l'acuité visuelle et les troubles cognitifs.

En résumé :

- suite à la chimiothérapie
 - par 1 g de méthotrexate par m², 3 patients présentent une leucoaraïose et une atrophie cortico-sous corticale (et du tronc cérébral pour 1) dont un avec altération des fonctions supérieures préalable au traitement.
 - par 2 g de méthotrexate par m², 2 patients ont une leucoaraïose sans atrophie cérébrale et sans troubles des fonctions supérieures.
 - par 3 g de méthotrexate par m², un patient a une leucoaraïose et une atrophie cortico- sous corticale avec atteinte des fonctions supérieures.
 - la leucoaraïose survient après la CA dans 2 cas, la CE1 dans 1 cas, la CE2 dans 1 cas et la CE5 dans 2 cas. L'atrophie cérébrale, lorsqu'elle survient, suit la leucoaraïose sauf dans un cas où elle reste isolée à 237 semaines (rechute lymphomateuse cérébrale) après être apparue suite à la CE1.
 - deux patients ont une altération des fonctions supérieures (due à la tumeur) qui préexistait à la chimiothérapie, ces deux patients avaient une leucoaraïose s'aggravant en cours de traitement d'entretien et s'étant stabilisée depuis la fin de celui-ci.
- suite à la radiothérapie un des trois patients survivant présente une leucoaraïose, apparue à l'examen de la 94^{ème} semaine, sans altération des fonctions supérieures à ce moment.

Conditions de survenue de la leucoencéphalopathie.

Certains éléments initiaux sont-ils associés à la survenue de signes de leucoencéphalopathie, ces relations potentielles devraient être nuancées du fait de reculs évolutifs variables.

Atteinte périventriculaire initiale.

Sur les 31 patients traités de la série 14 ont une atteinte périventriculaire initiale.

8 patients ont une leucoaraïose en cours d'évolution dont 1 décède d'une embolie pulmonaire et 2 avec une maladie cérébrale persistante (dans ce cas le diagnostic de leucoaraïose en l'absence d'analyse histologique reste discutable). Parmi ces huit patients 6 avaient une atteinte périventriculaire initiale (le patient qui décède d'une embolie pulmonaire à 25 + semaines n'en avait pas, de même qu'un des deux patients ayant une maladie cérébrale persistante).

Sur 14 patients présentant une atteinte périventriculaire 6 ont ultérieurement une leucoaraïose alors que dans le groupe de 17 n'ayant pas de localisation périventriculaire seuls 2 ont cette anomalie. Bien que n'atteignant pas le seuil statistique de la différence ($p = 0,097$, test de Fisher exact) la présence d'une atteinte tumorale périventriculaire initiale pourrait être associée à la survenue ultérieure d'une leucoaraïose et nous serions intéressés de connaître le résultat de la même étude menée sur un effectif plus grand. Par ailleurs il serait intéressant de disposer d'un recul évolutif plus important pour déterminer si la leucoaraïose favorise la survenue d'une leucoencéphalopathie.

Tableau B : Relations éventuelles entre la survenue d'une leucoencéphalopathie et d'autres toxicités.

Dose de MTX	leucoencéphalopathie	Toxicité érythrocytaire	Toxicité leucocytaire	Toxicité plaquettaire	Toxicité digestive haute	Toxicité hépatique	Toxicité rénale	Tous types de toxicités
1 g /m ²	Oui, 2 patients (6 CE)	3/9, 7/9	6/9, 3/9		6/9, 0	8/9, 8/9	3/9, 0	23/9, 21/9
	Moyenne							
	Ecart-type							
	Non, 1 patient (5 CE)	3/8	6/8			3/8		12/8
	Moyenne							
	Ecart-type							
Valeur de p	L'effectif est trop faible pour pouvoir établir des comparaisons							
2 g /m ²	Oui, 1 patient (5 CE)		2/8			1/8		3/8
	Moyenne							
	Ecart-type							
	Non, 2 patients (5 CE)	6/8, 0				3/8, 3/8		9/8, 3/8
	Moyenne							
	Ecart-type							
Valeur de p	L'effectif est trop faible pour pouvoir établir des comparaisons							
3 g /m ²	Oui, 2 patients (5 CE)	4/9, 0	3/8, 0			6/8, 0		9/8, 4/9
	Moyenne	0,222	0,222			0,375		0,7845
	Ecart-type	0,314	0,314			0,5303		0,4815
	Non, 8 patients (1 CE, 2 CE, 3 à 5 CE, 3 à 6 CE)	3/8, 0, 4/8, 0, 3/9, 6/9, 14/8, 0	3/8, 0, 10/8, 0, 2/9, 3/9, 7/8, 3/4	0, 0, 0, 0, 3/9, 0, 0, 3/4	0, 0, 3/8, 0, 0, 0, 0, 3/4	6/8, 7/5, 4/8, 0, 2/9, 10/9, 0, 3 /4		12/8, 7/5, 21/8, 0, 10/9, 19/9, 21/8, 12/4
	Moyenne	0,453	0,6006			0,6055		1,796
	Ecart-type	0,5814	0,6331			0,5271		0,9901
Valeur de p		0,613	0,450			0,596		0,211
Toutes doses	Oui, 5 patients	3/9, 7/9, 4/9, 0	2/8, 6/9, 3/9, 3/8, 0		6/9, 0	8/9, 8/9, 1/8, 6/8, 0	3/9, 0	23/9, 21/9, 3/8, 9/8, 4/9,
	Moyenne	0,3885	0,3885		0,333	0,5552		1,441
	Ecart-type	0,3204	0,3204		0,4709	0,4065		0,9497
	Non, 11 patients	3/8, 6/8, 0, 3/8, 6/8, 0, 3/8, 0, 4/8, 0, 3/9, 6/9, 14/8, 0	6/8, 2/8, 3/8, 0, 10/8, 0, 2/9, 3/9, 7/8, 3 /4	0, 0, 0, 0, 3/9, 0, 0, 3/4	0, 0, 3/8, 0, 0, 0, 0, 3 /4	1/8, 3/8, 6/8, 7/5, 4/8, 0, 2/9, 10/9, 0, 3 /4		12/8, 9/8, 3/8, 12/8, 7/5, 21/8, 0, 10/9, 19/9, 21/8, 12/4
	Moyenne	0,4317	0,5504		0,1406	0,5426		1,579
	Ecart-type	0,5158	0,5456		0,279	0,4539		0,9436
Valeur de p		0,879	0,591		0,454	0,959		0,791

Facteurs de risque de vasculopathie.

6 patients de la série de 31 ont des facteurs de risque de vasculopathie (diabète non insulino-dépendant et hypertension artérielle, dont 2 survivants à long terme, un seul a une leucoaraïose sans altération neurocognitive, la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,355$, test de Fisher exact).

Efficacité thérapeutique.

5 patients sur les huit ayant une leucoaraïose survivent à long terme, il est cependant bien difficile d'en conclure à l'existence d'une relation entre sensibilité tumorale et sensibilité du patient à la toxicité neurologique du traitement chimiothérapique (ce qui nous le verrons pourrait être un élément intéressant). D'autant plus que la possibilité d'observer une toxicité neurocognitive est fonction du temps d'observation et donc de l'efficacité thérapeutique.

Toxicité du traitement sur les autres lignées cellulaires (Tableau B).

Sur 17 patients débutant le traitement d'entretien et ne décédant pas d'accidents intercurants, 5 patients survivant à long terme présenteront une leucoaraïose ou une leucoencéphalopathie, en l'absence d'autre traitement. 1 patient présente ces signes alors qu'il est en MS et sera exclu de cette étude. Parmi les 11 patients restant sans leucoencéphalopathie, 1 sera en RP cérébrale et présentera une méningite lymphomateuse, les autres obtiendront une RC cérébrale (après radiothérapie complémentaire pour 2), une patiente n'a bénéficié que de deux CE et une que de une CE. Deux patients ont débuté un deuxième traitement selon le protocole EORTC suite à une récidive, seul la toxicité présentée lors du premier traitement est prise en compte, la leucoencéphalopathie de l'un s'étant révélée avant le second traitement et l'autre restait indemne de cette complication. La toxicité digestive haute n'a été enregistrée que pour le traitement d'attaque

Nous allons, pour chaque type de toxicité, créer un indice de toxicité correspondant à la somme du grade de toxicité du traitement d'attaque multiplié par 3 (arbitrairement nous décidons de multiplier la valeur par trois compte tenu de l'administration de trois doses de MTX lors de ce traitement) et des grades de toxicité présentée à chaque cure d'entretien, le tout divisé par le nombre de cures d'entretien reçues plus 3 (correspondant à la CA). Les données figurent dans le tableau de la page ci-contre.

Aucune des comparaisons n'atteint de valeur statistiquement significative, on se doit de conclure à l'absence de relation entre leucoencéphalopathie et l'une quelconque des autres toxicités.

Autres facteurs.

Pour tenter de mettre en évidence les facteurs de survenue d'une leucoencéphalopathie nous allons comparer trois groupes de patients. Le premier est composé des patients qui présentent une leucoencéphalopathie, le second de ceux présentant une leucoaraïose en l'absence de leucoencéphalopathie (clinique) et le troisième constitué des patients qui, avec le recul évolutif au moment de la clôture de l'étude, n'ont pas présenté de récurrence après obtention d'une réponse complète et qui n'appartiennent à aucun des deux précédents groupes. Pour ces trois groupes nous allons étudier les éléments potentiellement impliqués dans la survenue de ces éléments de toxicité :

- celui en relation avec le traitement tel que la dose de méthotrexate.
- ceux en relation avec les patients : l'âge au moment du diagnostic et l'indice de Karnofsky (le MMS).
- enfin ceux potentiellement en rapport avec la tumeur (son activité, sa masse ou sa tendance à la dissémination) : leucocytose, VS, PCR, bêta 2 microglobuline, LDH, protéinorachie et cytorachie.

Nous sommes conscients des biais potentiels d'une telle comparaison :

- critères de leucoencéphalopathie peu sensibles en l'absence d'une évaluation neuropsychologique et même discutables en l'absence de données anatomopathologiques, ces dernières n'étant pas des éléments décisifs en cas d'absence de cellules tumorales résiduelles (puisque celle-ci peuvent coexister avec des éléments histologiques en faveur d'une leucoencéphalopathie).

- groupes ayant des caractéristiques différentes (non prises en compte) et donc peu comparables.

- trop faible nombre de patients dans chaque groupe pour gommer ces différences.

- le patient ayant seulement présenté une atrophie cérébrale n'est intégré à aucun de ces groupes.

	Présence d'une leucoencéphalopathie	Présence d'une leucoaraïose	Absence de leucoaraïose
Age au moment du diagnostic	52, 61	71, 73, 75	20, 39, 52, 60, 65, 70
Indice de Karnofsky	55, 60	50, 50, 60	55, 60, 60, 75, 80, 100
MMS initial	25	24, 27, 28	Non disponible
Leucocytose	6100, 8100	4900, 7950, 8720	4470, 7400, 9100, 9900, 10400, 18 900
VS 1 ère heure	2, 12	5, 10, 10	2, 7, 16, 16, 19
VS 2 ème heure	4, 27	10, 18	4, 16, 35, 46 (chirurgie)
PCR	<5, <5	<5, <5, 5	<5, <5, <5, <5, <5, 9, 7
Indice de PCR	2, 2	2, 2, 3	2, 2, 2, 2, 2, 5, 7
β2 microglobuline plasmatique (mg /l)	1,4 / 2,4	1,5 / 2,1 / 2,2	1,1 / 1,7 / 1,7 / 1,8 / 2 / 2,2
LDH plasmatique (UI /l)	268, 427	216, 253, 347	206, 313, 414, 442, 622, 841
Protéïnorachie (g /l)	0,93 / 1,0	0,33 / 0,7 / 1,46	0,45 / 0,63 / 0,71 / 0,78 / 1,02 / 1,55
Indice de cytorachie	15, 45	2, 3, 61	2, 2, 2, 12, 13, 87
Cytologie du LCR	Cellules atypiques présentes pour 1 et absentes pour l'autre	Absentes pour 2 et cellules lymphomateuses possibles pour le troisième	Cellules lymphomateuses pour un, absentes pour deux, à prédominance lymphocytaire pour deux et lymphohistiocytaire pour un
Bêta 2 microglobuline dans le LCR (mg /l)	4,8 / 5,1	1,2 / 1,46 / 4,4	1,3 / 1,8 / 2,8 / 3,1 / 5,3
LDH dans le LCR (UI /l)	60, 64	24, 81, 85	47, 51, 113, 117, 234
Atteinte périventriculaire	2/2	2/3	1/6
Dose de MTX (g /m2)	1, 3	1, 1, 2	2, 2, 3, 3, 3, 3
Moment d'apparition de la leucoencéphalopathie ou de la leucoaraïose ou recul évolutif à partir du J0 de la CA (semaines)	8, 30	13, 13, 26	42, 69, 82, 101, 253, 294

Les moyennes et variances sont données respectivement pour les groupes leucoencéphalopathie, leucoaraïose et le groupe sans séquelle neurocognitive évidente ou neuroradiologique. Les groupes sont comparés par analyse de variance univariée.

- âge au moment du diagnostic :

la moyenne dans chaque groupe est respectivement de 56,5 ans +/- 6,4 , 73 ans +/- 2 et 51 ans +/- 18,7 ans (p = 0,176).

- indice de Karnofsky :

la moyenne dans chaque groupe est de 57,5 +/- 3,5 , 53,3 +/- 5,8 et 71,7 +/- 16,9 (p = 0,190).

- MMS initial : le peu de données ne permet pas de comparaison statistique.

- leucocytose :

la moyenne de chaque groupe est de 7 100 +/- 1 414 , 7 190 +/- 2 020 et 10 030 +/- 4 848 leucocytes /mm³ (p = 0,522).

- VS :

- à la première heure :

la moyenne de chaque groupe est de 7 +/- 7,1, 8,3 +/- 2,9 et 12 +/- 7,2 (p = 0,578).

- à la deuxième heure :
la moyenne de chaque groupe est de 15,5 +/- 16,3 , 14 +/- 5,7 et 25,3 +/- 18,8 (p = 0,684).
- PCR, indice de PCR :
la moyenne de chaque groupe est de 2 +/- 0 , 2,3 +/- 0,6 et 2,9 +/- 2,3 (p = 0,792).
- $\beta 2$ microglobuline :
 - plasmatique :
la moyenne dans chaque groupe est de 1,9 +/- 0,71 , 1,93 +/- 0,79 et 1,75 +/- 0,37 mg /l (p = 0,810).
 - dans le LCR :
la moyenne de chaque groupe est de 4,9 +/- 0,21 , 2,35 +/- 1,77 et 2,86 +/- 1,55 mg /l (p = 0,215).
- LDH :
 - plasmatique :
la moyenne de chaque groupe est de 347,5 +/- 112,4 , 272 +/- 67,5 et 473 +/- 227,6 UI /l (p = 0,342).
 - dans le LCR :
la moyenne de chaque groupe est de 62 +/- 2,8 , 63,3 +/- 34,1 et 112,4 +/- 75,6 UI /l (p = 0,465).
- protéinorachie :
la moyenne de chaque groupe est de 0,965 +/- 0,049 , 0,83 +/- 0,576 et 0,857 +/- 0,388 mg /l (p = 0,935).
- index de cytorachie :
la moyenne de chaque groupe est de 30 +/- 21,2 , 22 +/- 33,8 et 20 +/- 33,7 (p = 0,932).
- cytologie :
les effectifs sont trop faibles pour établir des tests statistiques concernant la présence de cellules lymphomateuses, atypiques, la prédominance lymphocytaire ou lympho-histiocytaire du LCR.
- la localisation périventriculaire semble prédominer dans les deux premiers groupes mais les effectifs sont insuffisants pour établir des tests statistiques.
- dose de MTX :
la moyenne de chaque groupe est de 2 g /m² +/- 1,4 , 1,33 g /m² +/- 0,57 et 2,67 g /m² +/- 0,52 (p = 0,075).
- délais :
la moyenne de chaque groupe est de 19 +/- 15,6 , 17,3 +/- 7,5 et 140,2 +/- 105,8 semaines (p = 0,114).

Des réserves peuvent être faites compte tenu d'une corticothérapie au cours de la réalisation du bilan initial suivie par les deux patients présentant ultérieurement une leucoencéphalopathie, deux des trois une leucoaraïose et cinq des six du dernier groupe. Celle-ci entraînant potentiellement une démarginisation leucocytaire, une lyse tumorale et donc une amélioration possible du statut de performance, et une diminution des paramètres inflammatoires (bien que les différences n'aient pas été démontrées statistiquement significatives dans l'ensemble de la série). Ainsi que du fait que deux patients du groupe 3 ont bénéficié d'une crâniotomie (facteur d'élévation des marqueurs inflammatoires, ce qui est le cas pour les valeurs de VS et de leucocytose les plus élevées).

Aucune différence entre les valeurs étudiées n'atteint la limite de la signification statistique au risque de type 1 couramment admis en médecine de 5 % pour toutes les constantes étudiées. Cependant il semble possible de voir s'ébaucher des différences dont la significations pourraient être établies à partir d'effectifs plus grands. Par ailleurs les différences entre les délais de survenue de signes de toxicité sur le système nerveux central et le recul évolutif du groupe 3 sont suffisantes pour estimer faible la probabilité de survenue ultérieure de manifestations de toxicité neurologique dans ce dernier groupe.

- les facteurs relatifs aux patients :

- l'âge au moment du diagnostic : p = 0,176, il existe peu de différence entre les moyennes des groupes 1 et 3, mais celle-ci semble plus importante avec le groupe 2, il est possible que l'âge soit un facteur de risque de survenue de leucoaraïose (et de leucoencéphalopathie ultérieure éventuelle) et que le biais statistique que représente l'établissement de la dose de MTX en fonction de l'âge soit la cause de l'absence de différence entre les groupes 1 et 3, ce que semble corroborer les moyennes de doses de MTX dans chaque groupe.

- le statut de performance représenté par les moyennes de l'indice de Karnofsky montre une différence entre les groupes 1 et 2 et le troisième, mais il est possible que l'âge intervienne pour niveler les différences entre les groupes 1 et 2 puisque dans ce dernier la moyenne d'âge est plus

importante.

– les facteurs relatifs à la tumeur :

pouvant être des indices de masse ou d'activité tumorale : il ne semble pas exister de différences entre les groupes en ce qui concerne la leucocytose, la protéinorachie, la cytorachie, les taux de LDH plasmatique et du liquide céphalo-rachidien et la $\beta 2$ microglobulinémie. Les différences entre les taux de $\beta 2$ microglobuline dans le LCR approchent quant à elles la significativité statistique et il serait tentant d'en faire un facteur de risque, cependant il est à noter que la différence est surtout importante entre le groupe de patients ayant une leucoencéphalopathie et les deux autres, or comme nous le verrons dans la littérature il est probable que certains patients ayant une leucoaraïose développent ultérieurement une leucoencéphalopathie, diminuant par là-même la moyenne du futur groupe 1 et réduisant ainsi la différence.

Enfin comme nous l'avions précédemment évoqué, la localisation périventriculaire de la tumeur pourrait être un élément en faveur de la survenue ultérieure d'une leucoencéphalopathie.

– les facteurs relatifs au traitement : si la différence entre les doses de MTX approche la significativité statistique elle est cependant en relation avec le fait que, souvent, la dose de MTX est établie en fonction (inverse) de l'âge. Un test de Student (non strictement applicable ici) montrerait une différence entre les groupes de patients recevant 2 g de méthotrexate par m^2 et ceux recevant 3 g/ m^2 ($p = 0,010$). Là aussi il faut tenir compte des différences de reculs évolutifs et d'effectifs de chaque groupe.

Cependant le recul évolutif de certains patients peut être estimé trop court pour présupposer de l'absence de persistance tumorale, et sinon de l'absence du moins de la faible probabilité de survenue ultérieure d'une leucoencéphalopathie. C'est pourquoi nous allons étudier le groupe de patients survivants au-delà de 100 semaines pour qui le recul évolutif plus important permet d'atténuer l'effet du manque de recul évolutif.

Facteurs potentiels de risque de leucoencéphalopathie	Signe clinique ou radiologique de leucoencéphalopathie		Valeur de p	
	Présent	absent		
âges	49, 61, 75	20, 39, 52, 53	0,121	
Indice de Karnofsky	55, 55, 80	60, 80, 95, 100	0,169	
MMS initial	24, 25	11 (oligophrénie)		
Leucocytose (/mm ³)	4 900, 8 100, 10 900	4 470, 8 700, 10 400, 18 900	0,523	
Plaquettes (1 000 /mm ³)	191, 241, 245	165, 213, 241, 282	0,990	
$\beta 2 \mu$ plasmatique (mg/l)	1,5 / 2,4	1,1 / 1,3 / 1,7 / 1,8	0,269	
LDH plasmatique (UI/l)	263, 347, 390	304, 313, 414, 442	0,531	
PCR	Inférieur à 5 mg/l pour tous les patients			
LCR	protéinorachie	0,36 / 1 / 1,46	0,41 / 0,45 / 0,63 / 1,02	0,365
	Cytorachie	14, 47, 63	<5, 11, 16, 90	
	Indice de cytorachie	11, 45, 61	2, 9, 14, 88	0,700
	LDH (UI/l)	37, 60, 81	39, 47, 117	0,780
	$\beta 2 \mu$ (mg/l)	1,46 / 5,1	1,3 / 2,8 / 3,2	0,623
Atteinte périventriculaire	2/3	2/4	1,000 (test de Fisher)	
Dose de méthotrexate	1, 1, 3	3, 3, 3, 3	0,062	

Parmi les sept patients survivant au-delà de 100 semaines trois (dont deux ont reçu une radiothérapie et dont une présentera une récurrence lymphomateuse cérébrale à 122 semaines) ont une leucoaraïose et /ou une atrophie cérébrale sans détérioration des fonctions supérieures et 4 (dont un aura une récurrence cérébrale à 237 semaines) n'ont aucun de ces signes ni de détérioration des fonctions supérieures.

Par ailleurs un patient du groupe « absence » présentera ultérieurement une récurrence systémique sans atteinte cérébrale à 210 semaines.

Deux patients sur trois du premier groupe et un sur quatre du second recevaient une corticothérapie au moment du bilan initial.

Le patient ne présentant qu'une atrophie sans autre signe de leucoencéphalopathie n'avait pas d'atteinte périventriculaire. La patiente du groupe sans leucoaraïose récidivant à 122 semaines avait une atteinte périventriculaire.

Les comparaisons statistiques sont établies par le test t de Student sauf dans un cas où le test exact de Fisher est utilisé.

L'âge moyen est de 61,67 ans +/- 13,01 dans le groupe « présence » et de 41 ans +/- 15,38 dans le groupe « absence », la différence n'étant pas significative au seuil de 5 %.

La dose moyenne de MTX est de 3 +/- 0 g /m² dans le groupe « absence » et de 1,667 +/- 1,155 g /m² dans le groupe « présence », cette différence n'atteignant cependant pas la limite de significativité statistique. Ce résultat est à interpréter en tenant compte du fait que la dose de MTX est délivrée en fonction de l'âge et à rapprocher des moyennes de ce facteur dans les deux groupes, ces résultats pourraient être en faveur d'un rôle plus important de l'âge que de la dose de MTX dans la survenue d'une leucoencéphalopathie.

La protéinorachie moyenne est de 0,94 +/- 0,32 g /l dans le groupe P et de 0,63 +/- 0,14 g /l dans le groupe A sans différence statistiquement significative (p = 0,365, test t de Student).

L'indice de cytorachie moyen est de 39,3 +/- 14,4 dans le groupe P et de 28,3 +/- 20,1 dans le groupe A sans différence statistiquement significative (p = 0,695, test t de Student)

Une seule patiente (groupe P) présente quelques cellules de nature possiblement lymphomateuse dans le LCR.

Les autres éléments étudiés ne sont pas statistiquement significativement différents entre les deux groupes.

Autres constatations.

- Une patiente âgée de 73 ans (MTX à 2 g /m²) présente une accentuation de son incontinence urinaire en cours de traitement, la recherche d'une localisation lymphomateuse est négative.
- un patient âgé de 76 ans (MTX à 1 g /m²) présente un épisode de confusion spontanément régressive en 24 heures suite à la première cure d'entretien, celle-ci ne s'est pas renouvelée lors des cinq cures suivantes.
- une patiente âgée de 51 ans (MTX à 3 g /m²) a présenté une hypersensibilité sensorielle auditive gustative et olfactive. Cette patiente présentera ultérieurement une neurolymphomatose atteignant notamment certains nerfs crâniens, on ne peut donc éliminer l'action locale d'îlots lymphomateux pré-existants sur les nerfs crâniens et à l'origine de la symptomatologie.
- une patiente âgée de 67 ans (MTX à 1 g /m²) décédera d'un saignement intratumoral suite à la première cure d'entretien.
- un patient âgé de 71 ans (MTX à 1 g /m²) présente une embolie pulmonaire à 25 jours du J0 de la deuxième cure d'entretien, malgré une thrombolyse, un traitement anticoagulant bien conduit et surveillé, il décédera d'une récurrence à cinq semaines du J0 de la troisième cure.
- une patiente âgée de 65 ans (MTX à 3 g /m²) présentera, en dehors de tout contexte infectieux et de modifications thyroïdiennes un épisode de TACFA résolutif sous traitement par amiodarone (devant l'évolution favorable il n'y a pas eut de recherche d'une éventuelle embolie pulmonaire à l'origine de ce trouble du rythme).

Observations.

Le cas du seul patient présentant une thrombopénie de grade 1 lors des trois cures d'entretien et une thrombopénie de grade 2 lors du traitement d'attaque à une posologie de méthotrexate de 1 g /m², qui présente deux épisodes d'embolie pulmonaire après les deuxième et troisième cure est évocateur de la présence d'un ou plusieurs facteurs favorisants. Le fait de présenter deux embolies pulmonaires dans un délai de un mois sous traitement anticoagulant bien conduit et avec des tests de coagulation prouvant une posologie adéquate pourrait, certes, être pure coïncidence, on peut cependant s'interroger. Les tests de coagulation sont-ils perturbés (faussés) par les traitements ou la maladie ?, les modifications de la coagulation sont-elles fidèlement reflétées par ces tests ?, (les lymphocytes malins interviennent-ils avec d'autres cellules sanguines, certaines cellules endothéliales ou des protéines de la coagulation ?), quels tests utiliser dans de telles circonstances ?. Dans ce cas quel est le rôle du méthotrexate dans ce phénomène, intervient-il par l'intermédiaire d'une hyperhomocystéinémie ou par un mécanisme commun avec celle-ci, éventuellement au niveau cellulaire ?, intervient-il chez un sujet prédisposé ? (en particulier sous la forme d'une mutation hétéro- ou homozygote de la Méthyl Tétra Hydro Folate réductase, de la

Cystathionine Bêta Synthase ou en présence d'un anticoagulant circulant de type anticorps antiphospholipide induit par la prolifération lymphoïde ou l'atteinte cérébrale). Quelle est alors la relation avec l'activité « anti-folique » du MTX, l'acide folinique ? . On connaît aussi l'existence de maladies thrombopéniantes entraînant ou accompagnant un état d'hypercoagulabilité, la thrombopénie d'origine médicamenteuse observée chez ce patient a-t-elle joué un rôle, et lequel, dans cette éventualité ?.

- 6 patients ont présenté une toxicité érythrocytaire, 13 une toxicité leucocytaire et 3 une toxicité plaquettaire. Deux patients (61 et 47 ans, MTX à 1 et 3 g /m²) ont présenté une toxicité érythrocytaire et leucocytaire à deux reprises au cours du traitement d'entretien et lors des même cures. Un patient (71 ans, MTX à 1 g /m²) a présenté une toxicité leucocytaire et plaquettaire sur deux cures. Une enfin (20 ans, MTX à 3 g /m²), une toxicité érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire, celles-ci se manifestant deux à deux sur les trois premières cures.
- 10 patients ont présenté une toxicité hépatique, parmi ceux-ci 3 avaient aussi une toxicité leucocytaire (73 ans et MTX à 2 g /m², 52 ans et 3 g /m², 51 ans et 3 g /m²), 1 (30 ans et 2 g /m²) une toxicité plaquettaire, et une (20 ans et 3 g /m²) avait une toxicité sur les trois lignées hématologiques et sur les transaminases. La survenue simultanée des toxicités ne survient que dans 3 cas sur les douze fois où elle existe.
- 6 patients ayant présenté une leucoencéphalopathie ont aussi présenté une toxicité de la chimiothérapie.
- 1 (61 ans, 1 g /m² et 6 cures) avait eu une toxicité érythrocytaire et leucocytaire (grades 3 et 1 et grades 1 et 1).
 - 2 (73 ans et 2 g /m² et 52 ans et 3 g /m², 5 cures chacun) avaient eu une toxicité leucocytaire et hépatique (grade 2 et grade 1 ; grades 1 et 1 et grades 3, 1 et 2).
 - 1 (71 ans, 1 g /m² et 3 cures) avait eu une toxicité plaquettaire (grades 1, 1 et 1).
 - 1 (75 ans, 1 g /m² et 5 cures) avait eu une toxicité leucocytaire (grades 2, 2, 1, 1 et 2).
 - 1 (30 ans, 2 g /m² et 3 cures, en MS) avait eu une toxicité plaquettaire (grades 4 et 1).

Tableau C : Toxicités observées au cours du traitement d'entretien.

	Dose de MTX	Toxicité de grade 0	Toxicité de grade 1	Toxicité de grade 2	Toxicité de grade 3	Toxicité de grade 4	Toxicité globale de dose
Erythrocytaire	1 g /m ²			1/21	1/21		2/21
	2 g /m ²		3/17				3/17
	3 g /m ²		7/42			1/42	8/42
Leucocytaire	1 g /m ²		7/21	4/21			11/21
	2 g /m ²			2/17			2/17
	3 g /m ²		17/42	2/42			19/42
Plaquettaire	1 g /m ²		3/21				3/21
	2 g /m ²					1/17	1/17
	3 g /m ²				1/42		1/42
hépatique	1 g /m ²			2/21			2/21
	2 g /m ²		1/17		1/17		2/17
	3 g /m ²		4/42	2/42	3/42		9/42
Globale	1 g /m ²		10/21	7/21	1/21		18/21
	2 g /m ²		4/17	2/17	1/17	1/17	8/17
	3 g /m ²		28/42	4/42	4/42	1/42	37/42
Leuco-encéphalopathie	1 g /m ²		3/21			3/21	
	2 g /m ²		2/17			2/17	
	3 g /m ²		3/42			3/42	

Ce constat amène à penser que les associations de toxicités ne sont pas fortuites et qu'il existe des facteurs prédisposant à la survenue d'une toxicité, s'agit-il d'une sensibilité commune propre à plusieurs types cellulaires (du fait d'une même filiation génétique ?), de métabolismes des médicaments particuliers à ces patients ou de conditions prédisposantes influençant leurs pharmacocinétiques ? . Ces hypothèses n'étant d'ailleurs pas exclusives (le métabolisme cellulaire étant fonction de l'activité des molécules y participant). La répétition de la toxicité, en particulier de même type, pour un même patient lors de plusieurs cures (avec la réserve émise sur l'existence

d'une toxicité résiduelle en début de cure) évoque une susceptibilité individuelle. La survenue de plusieurs toxicités lors d'une même cure serait en faveur soit d'une susceptibilité commune à plusieurs types cellulaires soit d'une perturbation du métabolisme des drogues, particulièrement du fait de conditions environnementales prédisposantes (degré d'hydratation, interférences médicamenteuses, etc...).

En étudiant la toxicité de l'ensemble du traitement d'attaque et d'entretien (avec le nombre de cures d'entretien délivrées à chaque patient).

La survenue de toxicités à des cures successives survient à plusieurs reprises en tenant compte du traitement d'attaque : 12 fois sous 1 g de MTX par m² (2 fois érythrocytaire, 7 fois leucocytaire et 1 fois hépatique), 2 fois (érythrocytaire) sous 2 g de MTX par m², 20 fois sous 3 g de MTX par m² (7 fois érythrocytaire, 9 fois leucocytaire et 4 fois hépatique). En ne tenant compte que du traitement d'entretien (compte tenu des différences de fréquence et de doses durant la même cure) elles surviennent 1, 7, 2, 0 ; 1 ; 4, 8, 1 fois.

Sans procéder à l'établissement d'une probabilité théorique de survenue des associations de toxicités par analyse combinatoire (en admettant que celles-ci soient indépendantes), on peut observer les associations suivantes en combinant aux données du traitement d'attaque celles du traitement d'entretien :

- Sous 1 g de méthotrexate par m² :
 - 1 CA et 6 CE, 61 ans : E1 E'3 E'1 L'2 L'1 H2 H'2 LA.
 - 1 CA et 3 CE, 71 ans : L1 L'1 L'1 P2 P'1 P'1 P'1 H1 LA.
 - 1 CA et 6 CE, 75 ans : E1 L'2 L'1 L'1 L'1 L'2 H2 H'2 LA.
 - 1 CA et 5 CE, 76 ans : E1 L1 L'1 L'2 H1.
- sous 2 g de MTX par m² :
 - 1 CA et 3 CE, 30 ans : E1 L'2 P'4 H'3 R4.
 - 1 CA et 5 CE, 60 ans : E1 E'1 E'1 E'1 H1.
 - 1 CA et 6 CE, 73 ans : L'2 H'1 LA.
- sous 3 g de MTX par m² :
 - 1 CA et 6 CE, 20 ans : E'2 E'1 L'1 L'1 P'3 H'3.
 - 1 CA et 1 CE, 39 ans : L1 P1 H1 R'3.
 - 1 CA et 5 CE, 47 ans : E1 L'1 L'2 P2.
 - 1 CA et 5 CE, 47 ans : E2 E'4 E'1 E'1 E'1 E'1 L1 L'2 L'1 L'1.
 - 1 CA et 6 CE, 49 ans : E1 E'1.
 - 1 CA et 6 CE, 51 ans : E2 L'1 L'1 L'1 H1 H'3 H'2.
 - 1 CA et 5 CE, 52 ans : L'1 L'2 H'3 H'1 H'2 LA.
 - 1 CA et 6 CE, 52 ans : L'1 L'2 L'1 L'1 L'1.
 - 1 CA et 2 CE, 53 ans : H2 H'1.
 - 1 CA et 5 CE, 65 ans : E1 E'1 L3 L'1 H1 H'1.

Où l'indice prime signifie qu'il s'agit d'une toxicité observée au cours du traitement d'entretien et « LA » correspond à la survenue d'une leucoaraïose.

Cette présentation objective des associations entre plusieurs types de toxicités chez un même patient comme observé précédemment, mais en plus elle montre des groupements de toxicité identique chez des mêmes patients, ce qui va dans le sens d'une susceptibilité individuelle.

De plus en regardant les âges il semble que les patients les plus âgés mais aussi ceux ayant une dose élevée de MTX cumulent les associations toxiques les plus nombreuses et cela semble correspondre aux modifications du métabolisme potentiellement dues à l'âge. Par contre les associations toxiques plus hétérogènes dans le groupe de 3 g de MTX par m² sembleraient plus être en relation avec la dose de méthotrexate, bien que des facteurs individuels soient probables.

Le nombre trop faible de patients ne permet pas de tirer de conclusion en considérant séparément l'âge, la dose de méthotrexate, le type et le grade de toxicité.

Facteurs prédictifs de réponse aux traitements et de survie.

Critères prédictifs de la réponse au traitement d'attaque.

Age.

Dans chaque groupe les âges sont les suivants :

- en réponse complète : 47, 49, 54, 60, 61, 65, 70, 73, 76.
- en réponse partielle : 20, 39, 41, 47, 52, 52, 53, 67, 71, 75.
- en maladie stable : 30, 49, 51, 65, 66, 76.
- en maladie progressive : 45, 51, 60, 61, 65, 77.

	RC	RP	MS	MP
Moyenne	61,7 ans	51,7	56,2	59,8
Ecart-type	10,3	16,5	16,3	11,1
médiane	61	52	58	60,5

En analyse de variance la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative ($p = 0,451$).

En prenant pour limites d'âge (exclusion faite de la limite supérieure) 55, 60, 65 et 70 ans la comparaison des groupes de réponse par le test du chi-deux donne respectivement les valeurs suivantes de p : 0,483, 0,483, 1,00 et 1,00.

Dans cette étude l'âge n'est donc pas montré être un facteur de réponse à la chimiothérapie d'attaque selon le protocole étudié.

Sexe.

Dans chaque groupe de réponse la répartition des sexes est la suivante :

- en réponse complète : 5 femmes et 4 hommes.
- en réponse partielle : 7 femmes et 3 hommes.
- en maladie stable : 5 femmes et 1 homme.
- en maladie progressive : 5 femmes et 1 homme.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
Femmes	5/9	7/10	5/6	5/6	0,802
Hommes	4/9	3/10	1/6	1/6	

Le sexe ne semble pas être un facteur de réponse à la chimiothérapie d'attaque (test du Chi-deux, $p = 0,802$).

Antécédents.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
Antécédents carcinologiques familiaux	2/9	5/10	1/6	4/6
Antécédents familiaux d'hémopathies	1/9	2/10	1/6	0/6
Antécédents carcinologiques personnels	0/6	0/6	1/6	0/6

Parmi les patients en réponse complète deux avaient des antécédents familiaux au premier degré de néoplasie dont un une hémopathie. Parmi les patients en réponse partielle 4 avaient des parents au premier degré cancéreux et une avait deux parents (1 hémopathie). Parmi les patients en maladie stable une avait une hémopathie et un parent au premier degré atteint d'une hémopathie. Parmi les patients en maladie progressive 4 patients avaient des parents au premier degré victimes de cancers.

En analyse de variance par un test du Chi-deux ces antécédents n'ont pas d'importance sur le type de réponse à la chimiothérapie d'attaque ($p = 0,135$).

Antécédents récents.

	Réponse complète	Réponse partielle	Malade stable	Maladie progressive	p
Phénomènes immunologiques	0	1	1	0	0,705
Manifestations rhumatologiques	1	1	0	1	1,000

Les antécédents récents évocateurs de manifestations systémiques du LCP ne sont pas des éléments pronostiques.

Les autres éléments sont intégrés dans l'analyse de la présentation clinique ou sont trop peu nombreux pour être informatifs.

Influence de la corticothérapie pré-biopsique.

Suite à la CA

Sur 7 patients en RC, 5 avaient une réponse favorable à la corticothérapie pré biopsique et 2 non.

Sur 7 en RP, respectivement 3 et 4.

Sur 4 en MS, respectivement 2 et 2.

sur 3 en MP, respectivement 1 et 2.

Une réponse favorable à la corticothérapie pré biopsique n'est pas un facteur prédictif de réponse au traitement d'attaque ($p = 1,000$, test du Chi-deux).

	Réponse complète	Réponse partielle	Malade stable	Maladie progressive	p
Durée	6, 6, 2, 11, 20, 12, 14, 16	9, 20, 20, 8, 9, 10, 5, 8, 15	10, 4, 32, 17, 15	520	0,221 (1)
Moyenne	10,75	11,56	15,6		
Ecart type	6,065	5,457	10,45		
Médiane	11,5	9	15		
Dose (mg de méthyl-prednisolone)	240, 480, 128, 1232, 1200, 1592, 888, 1136	368, 1600, 3200, 1920, 400, 480, 900, 520, 936	660, 960, 936, 2368, 480,	8748	0,272 (1)
Moyenne	862	1147	1081		
Ecart type	525,3	943,8	146,7		
médiane	1012	900	936		
Délai d'arrêt avant la biopsie	11, 105, 10, 6, 20, 0, 40, 7	14, 0, 16, 8, 6, 37, 0, 0, 0	0, 7, 0, 0, 0	0	0,174 (1)
Moyenne	24,88	9	1,4		
Ecart type	34,6	12,21	3,13		
médiane	10,5	6	0		
Corticothérapie pré-biopsique	8/9	8/10	1/6	2/6	0,012
Régression sous corticoïdes	5/7	1/6	3/5	0/2	0,146

(1) : en comparant les groupes de patients en réponse complète, réponse partielle et le groupe composé des sous-groupes maladie stable et maladie progressive du fait du faible effectif du dernier.

Bien que cela ne semble avoir qu'un lointain rapport compte tenu des variations (et des indications différentes) de la corticothérapie post -biopsique avant le début du traitement d'attaque, nous allons tenter d'évaluer l'influence de la corticothérapie pré- biopsique sur la réponse à celui-ci. De plus, voulant évaluer l'indice « réponse tumorale à la corticothérapie », il nous faut pouvoir tenir compte de ses conditions d'administration.

Le seul élément ayant une valeur statistiquement significative est l'existence d'une corticothérapie pré biopsique. La comparaison des groupes RC /RP par le test de Fisher montre une valeur de p de 1,000, RC /MS de **0,011**, RC /MP de 0,089, RP /MS de 0,035, RP /MP de 0,118, MS /MP de 1,000. La différence est donc statistiquement significative entre le groupe RC et le groupe MS (limite de significativité : 0,0125 , inégalité de Bonferroni).

L'existence d'une **corticothérapie pré-biopsique** est associée de façon statistiquement significative à une réponse complète ou partielle par rapport au groupe des patients en MS et MP (**p = 0,004**). Le critère « présence d'une corticothérapie pré-biopsique » comme prédictif d'une réponse complète ou partielle a une sensibilité et une VPP de 84 % et une spécificité et une VPN de 75 %.

Classification anatomopathologique (Tableau D).

Les données anatomopathologiques des 9 patients en réponse complète étaient les suivantes :

- 1 lymphome à petits lymphocytes T.
- 6 lymphomes de type B.
 - dans la classification de Kiel : 5 centroblastiques polymorphes, 1 centroblastique centrocytique.
 - dans la classification de la WF : 1 de type E, 1 G et 4 de type H.
- 2 lymphomes sans précision de type.
- pour 6 était mentionnée la présence de manchons périvasculaires, pour 3 celle d'une infiltration massive et pour 2 celle d'un contingent cellulaire réactionnel lymphocytaire, parfois accompagné de rares macrophages, parfois de plasmocytes peu nombreux.

Celles des 10 patients en réponse partielle :

- 2 lymphomes sans précision de type.
- 8 lymphomes de type B :
 - dans la classification de Kiel : 4 centroblastiques polymorphes, 3 centroblastiques, 1 à grandes cellules.
 - dans la classification de la WF : 7 de type G et 1 de type H.
- pour 4 était mentionnée la présence de manchons périvasculaires, pour 1 celle d'une infiltration massive et pour 4 celle d'un contingent cellulaire réactionnel lymphocytaire, parfois accompagné de rares macrophages, parfois de plasmocytes peu nombreux.

Celles des 6 patients en maladie stable :

- 6 lymphomes de type B :
 - dans la classification de Kiel : 4 centroblastiques polymorphes, 1 centroblastique, 1 immunoblastique.
 - dans la classification de la WF : 3 de groupe G, 3 de type H.
- pour 5 était mentionnée la présence de manchons périvasculaires, pour 2 celle d'un contingent cellulaire réactionnel lymphocytaire, parfois accompagné de rares macrophages, parfois de plasmocytes peu nombreux.

Celles des 6 patients en maladie progressive, que le traitement d'attaque ait été complet ou non :

- 1 lymphome à lymphocytes T de type périphérique.
- 4 lymphomes de type B :
 - dans la classification de Kiel : 2 centroblastiques polymorphes, 1 centroblastique, 1 centroblastique centrocytique.
 - dans la classification de la WF : 1 de groupe F et 3 de groupe G.
- 1 lymphome de type non précisé.
- pour 2 était mentionnée la présence de manchons périvasculaires, pour 1 celle d'une infiltration massive.

Tableau D : Influence des données anatomopathologiques sur la réponse au traitement d'attaque.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
Effectif		9	10	6	6
Lymphome de type T		1 lymphome à petits lymphocytes T			1 lymphome à lymphocytes T de type périphérique
Lymphome de type B, classification de Kiel	Centroblastique centrocytique (a)	1			1
	Centroblastique polymorphe (b)	5	4	4	2
	Centroblastique (c)		3	1	1
	A grandes cellules (d)		1		
	Immunoblastique (e)			1	
Lymphome de type B, classification de la WF	E	1			
	F				1
	G	1	7	3	3
	H	4	1	3	
Lymphome sans précision		Diagnostic sur le LCR	1 refus de biopsie		1 prélèvement vitréen
autres			1 « gliome »		
Manchons périvasculaires		6	4	5	2
Contingents réactionnels		2	4	2	
Infiltration massive		3	1		1

Tableau E : dans la Classification de Kiel

Valeurs de p (test exact de Fisher)	a/b	a/c	a/d	a/e	b/c	b/d	b/e	c/d	c/e	d/e
RC/RP	1,000	0,250	1,000		0,205	1,000				
RC/MS	1,000	1,000			1,000		1,000			
RC/MP	1,000	1,000			0,375					
RP/MS					0,576	1,000	1,000	1,000		1,000
RP/MP	0,429	0,400	1,000		1,000	1,000		1,000	0,400	
MS/MP	0,429	1,000		1,000	1,000		1,000		1,000	

Tableau F : Comparaison de chaque sous-type aux autres dans la classification de Kiel.

Valeurs de p (test exact de Fisher)	a/ autres	b/ autres	c/ autres	d/ autres	e/ autres
RC/RP	0,429	0,301	0,209	1,000	
RC/MS	1,000	1,000	1,000		1,000
RC/MP	1,000	0,500	0,400		
RP/MS		1,000	1,000	1,000	0,429
RP/MP	0,333	0,627	0,580	1,000	
MS/MP	0,400	1,000	1,000		1,000

Tableau G : Dans la classification de la W.F.

Valeurs de p (test exact de Fisher)	E/F	E/G	E/H	F/G	F/H	G/H
RC/RP		0,222	1,00			0,032
RC/MS		0,400	1,00			0,545
RC/MP	1,00	0,400		1,00	0,200	0,333
RP/MS						0,245
RP/MP				0,364	1,00	1,00
MS/MP				1,00	0,250	0,464

La comparaison des groupes lymphomes T, lymphomes B et autres ou lymphomes de type non précisé ne montre pas de différence ($p = 0,366$).

Cette différence devient significative au sein des lymphomes de type B.

- Dans la **classification de Kiel** ($p = 0,025$). Cependant le test de Fisher ne permet pas de déterminer les éléments discriminants deux à deux (Tableau E).

Les comparaisons entre un sous-type histologique et les autres (Tableau F) ne permettent pas non plus cette détermination.

- Et dans celle de la **WF** (Tableau G) ($p = 0,001$), avec une tendance à la différence entre RC et RP entre les groupes de classification G et H en faveur de ce dernier ($p = 0,032$, test de Fisher exact). Les comparaisons par le test de Fisher, lorsqu'elles sont possibles, ne montrant pas de différence entre les autres groupes. La valeur de la signification statistique (0,0125, test de Bonferroni) n'étant cependant pas atteinte.

Ce fait est probablement dû aux faibles effectifs de certains éléments du tableau de contingence (dans les deux systèmes de classification) et de l'impossibilité de la prise en compte par le test de Fisher exact d'éléments nuls sur la même ligne ou colonne. Une étude comportant plus de patients serait plus à même de mettre en évidence ces éléments.

La différence n'est pas statistiquement significative pour la présence de manchons péri vasculaires ($p = 0,310$), pour celle d'un contingent réactionnel ($p = 0,456$), ni pour celle d'une infiltration massive du parenchyme cérébral par les cellules tumorales ($p = 0,451$).

Délais pré-thérapeutiques.

Les délais sont établis en jours en référence au premier examen neuroradiologique :

délais	Réponse complète	Réponse partielle	Malade stable	Maladie progressive	Valeurs de p
1 ^{er} signe ophtalmologique	182		139	303	
1 ^{er} signe AEG	121, 212, 91	30, 21, 30, 56			0,020 (RC /RP)
Moyenne	141,3	34,25			
Ecart type	63,01	15,11			
médiane	121	30			
1 ^{er} signe neurologique	10, 35, 21, 7, 11, 15, 10, 1, 5	3, 10, 15, 1, 1, 2, 5, 27, 15, 6	(91), 28, 66, 10, 23, 5	7, 12, 50, 10, 21, 79	<i>0,078</i>
Moyenne	12,78	8,5	26,4	28,76	
Ecart type	10,11	8,38	24,03	11,76	
Médiane	10	5,5	23	16,5	

Les délais sont établis en jours et rapportés au J0 du traitement d'attaque :

délais	Réponse complète	Réponse partielle	Malade stable	Maladie progressive	Valeurs de p
1 ^{er} signe ophtalmologique	235		198	340	
1 ^{er} signe AEG	151, 268, 109	81, 87, 102, 101			<i>0,094</i>
Moyenne	176	92,75			
Ecart type	83,4	10,4			
Médiane	151	94			
1 ^{er} signe neurologique	41, 164, 47, 56, 47, 81, 53, 200, 57	38, 51, 59, 66, 72, 56, 31, 55, 45, 19	(584), 64, 122, 20, 39, 63	78, 41, 148, 37, 61, 138	0,283
Moyenne	82,89	49,2	61,6	83,83	
Ecart type	58	16,22	38,4	48,24	
Médiane	56	53	63	69,5	

Dans le groupe maladie stable on ne tient pas compte du patient ayant les plus longs délais pré-thérapeutiques (584 jours) compte tenu de son caractère particulier et de la grande influence sur les calculs de l'ensemble du groupe égard à sa taille.

Le délai entre le premier signe clinique et le premier examen neuroradiologique a été relevé car nous pensons qu'il permet d'appréhender l'évolutivité tumorale.

Le seul élément atteignant la valeur statistiquement significative différenciant la RC et la RP est le **délai séparant le début des signes généraux révélateurs et le premier examen**

neuroradiologique avec une tendance favorable pour les durées les plus longues, une limite pourrait donc se situer entre 56 et 91 jours, mais il pourrait y avoir une continuité. A noter l'absence de signes généraux dans les groupes MS et MP. Nous verrons ultérieurement que la présence ou l'absence de signes généraux ne semble pas statistiquement liée à la qualité de la réponse globale, peut-être du fait d'un effectif insuffisant.

Cependant les patients dont le délai entre l'apparition du signe « AEG » révélateur et le premier examen neuroradiologique est supérieur à 90 jours obtiennent tous une RC, alors que ceux dont ce délai est inférieur à 57 jours obtiennent tous une RP. Les critères correspondants ont donc une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 100 %.

On ne retrouve pas de valeur pronostique au délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique. Cependant, en comparant les réponses des patients ayant un délai de moins de 7 jours à celles de ceux dont il est de 7 jours ou plus la différence approche le degré de significativité statistique sans cependant l'atteindre.

Délais	Réponse complète	Réponse partielle	Malade stable	Maladie progressive	Valeurs de p
< 7 jours	2	6	1	1	0,067
≥ 7 jours	7	4	5	5	
< 8 jours	3	6	1	1	0,284
≥ 8 jours	6	4	5	5	

Outre un effectif insuffisant on peut penser que le rôle des signes généraux est prépondérant et que l'influence de l'évolutivité tumorale est masquée (partiellement ? puisque la valeur de p est relativement proche du seuil de significativité, sans l'atteindre), la tendance serait alors en faveur des délais les plus courts quant à la qualité de la réponse.

La présence de signes généraux pourrait être un élément favorable de réponse au traitement d'attaque. Bien que cette constatation soit à prendre avec précaution du fait des nombreux biais potentiels, on peut émettre l'hypothèse qu'elle soit en rapport avec une réaction plus intense de l'organisme atteint pour lutter contre la maladie lymphomateuse (notamment par l'intermédiaire de cytokines). Ce que pourrait corroborer l'absence de patient ayant des signes généraux dans les groupes MS et MP. Il est aussi possible que ces médiateurs de l'inflammation soient sécrétés par les cellules tumorales elles-mêmes et que dans ce cas seuls certains lymphomes (dont l'identité n'est pas mise en évidence par l'examen histologique) producteurs de ces molécules soient répondeurs au traitement chimiothérapique d'attaque. Les deux hypothèses n'étant pas exclusives entre elles.

On ne retrouve pas cette influence des signes généraux en calculant le délai rapporté au J0 de la CA, qui lui est le reflet de la durée d'évolution de la tumeur. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'il comporte des interférences du fait des durées des bilans et éventuellement d'errances diagnostiques.

Eléments neuroradiologiques (Tableau H).

Eléments initiaux.

La répartition des réponses au traitement d'attaque est la même pour chaque critère et dans l'ordre suivant : réponse complète (RC), réponse partielle (RP), maladie stable (MS) et maladie progressive (MP).

Les lésions sont uniques dans 6 cas de RC, 6 de RP, 3 de MS et 2 de MP (sous tentorielles dans 1 cas de RC et 2 cas de RP) ; multiples dans respectivement 3, 4, 3 et 4 cas.

Tableau H : Influence des données neuroradiologiques sur la réponse au traitement d'attaque.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeurs de p
Lésion unique		6/9	6/10	3/6	2/6	1,000
Lésions multiples		3/9	4/10	3/6	4/6	
Localisations uniques hémisphériques	<i>corticale</i>	2	1			0,459
	<i>Frontale</i>	3	2			0,163
	<i>Pariétale</i>	1		2		0,227
	<i>Temporale</i>			2		
	<i>Occipitale</i>	1				
Localisations multiples hémisphériques	<i>Frontale</i>	1	2	3	2	0,902
	<i>Pariétale</i>	1	2	2		1,000
	<i>Temporale</i>	1	3	3		0,784
	<i>Occipitale</i>				1	
	<i>Non précisée</i>	1				
Localisations hémisphériques uniques et multiples	<i>Frontale</i>	4	4	3	2	0,294
	<i>Pariétale</i>	2	2	4		0,940
	<i>Temporale</i>	1	3	5		0,533
	<i>Occipitale</i>	1			1	
	<i>Non précisée</i>	1				
Atteinte du corps calleux		2/9	2/10	3/6	1/6	0,691
Atteinte des noyaux gris centraux		2/9	2/10	1/6	3/6	0,6911
Atteinte corticale		3/9	1/10	1/6	0/6	0,451
Atteinte périventriculaire		6/9	3/10	4/6	1/6	0,168
Localisations sous tentorielles		2/9	2/10	0/6	2/6	0,716
Localisation uniquement sous tentorielle		1/2	1/2			0,317
Localisations sus et sous tentorielles		2/4	1/4		1/4	0,687
Aspect spontané en TDM	Hypodense	3/4	1/7	1/3	3/3	0,063
	Isodense	0/4	1/7	0/3	0/3	0,928
	Hyperdense	1/4	5/7	2/3	0/3	0,177
	Spontanément hétérogène	1/1				
Prise de contraste en TDM	Présente	8/9	8/10	4/6	3/6	0,489
	Homogène	4/9	6/10	1/6	0/6	0,087
	Hétérogène	3/9	1/10	1/6	1/6	0,859
Aspect spontané en IRM	Hyposignal en T1	3/7	1/6	2/4	1/3	0,942
	Isosignal T1	2/7	1/6	1/4	1/3	1,000
	Hypersignal en T1	0/7	0/6	1/4	0/3	0,459
	Hyposignal en T2	1/7	0/6	0/4	0/3	0,796
	Isosignal en T2	1/7	1/6	3/4	0/3	0,095
	Hypersignal en T2	5/7	2/6	2/4	2/3	0,753
Prise de contraste	Présente	4/7	2/6	2/4	1/3	1,000
	Homogène	2/7	2/6	3/4	1/3	0,626
	Hétérogène	2/7	0/6	0/4	1/3	0,488
Œdème	Présent	7/7	6/6	4/4	3/3	
	Important	5/7	3/6	2/4	1/3	0,955
	Modéré	2/7	3/6	1/4	1/3	1,000
	Absent	0/7	0/6	1/4	1/3	0,315
Effet de masse	Présent	4/7	6/6	4/4	0/3	0,010
	Important	1/7	0/6	1/4	0/3	0,673
	Modéré	3/7	5/6	2/4	0/3	0,160
	Absent	1/7	1/6	1/4	0/3	1,000

L'atteinte du corps calleux est observée dans 2, 2, 3 et 1 cas ; celles des noyaux gris centraux dans 2, 2, 1 et 3 cas, elle est corticale dans 3, 1, 1 et 0 cas ; périventriculaire dans 6, 3, 4 et 1 cas ; sous tentorielle dans 2, 2 0 et 2 cas.

En Tomodensitométrie :

- l'aspect spontané est hypodense dans 3, 1, 1 et 3 cas ; isodense dans 1 cas de RP ; hyperdense dans 1, 5 3 et 0 cas ; hétérogène dans 1 cas de réponse complète.
- la prise de contraste est observée dans 8, 8, 4 et 3 cas ; homogène dans 4, 6, 1 et 0 cas ; hétérogène dans 3, 1, 1 et 1 cas.

En imagerie par résonance magnétique nucléaire :

- l'aspect spontané est :
 - en T1 : hyposignal dans 3, 1, 2 et 1 cas ; isosignal dans 2, 1, 1 et 1 cas ; hypersignal dans 1 cas de maladie stable.
 - en T2 : hyposignal dans 1 cas de RC ; isosignal dans 1, 1, 3 et 0 cas ; hypersignal dans 5, 2, 2 et 2 cas ; hétérogène dans 3, 2, 2 et 1 cas
- la prise de contraste existe dans 4, 2, 2 et 1 cas, homogène dans 2, 2, 3 et 1 cas ; hétérogène dans 2 cas de RC et 1 cas de MP.

L'œdème cérébral est présent dans 7, 6, 4 et 3, important dans 5, 3, 2 et 1 cas ; modéré dans 2, 3, 1 et 1 cas ; absent dans 1 cas de MS et 1 cas de MP. L'effet de masse est présent dans 4, 6, 4 et 0 cas, important dans 1 cas de RC et 2 cas de MS ; modéré dans 3, 5, 2 et 0 cas ; absent dans 1, 1, 1 et 0 cas.

Le caractère unique et /ou multiple des localisations hémisphériques n'est pas un élément prédictif de réponse à la CA.

En analyse de variance le seul élément statistiquement significatif est l'existence d'un **effet de masse** montrant une différence de réponse entre les groupes. Le test de Fisher exact permet de montrer que cette différence existe entre les groupes RP /MP (et peut-être MS /MP) avec des valeurs respectives de p de **0,012** (et **0,029**). Les différences entre RC /RP, RC /MS et RC /MP n'atteignant pas la valeur de significativité statistique (p respectivement de 0,192, 0,236 et 0,200).

Réponses à la corticothérapie.

Sous corticothérapie la réponse lésionnelle lorsqu'elle est évaluée est :

- la régression observée dans 5 /7 dans le groupe réponse complète, 3 /6 dans le groupe réponse partielle, 2 /5 dans le groupe maladie stable et 1 /4 dans le groupe maladie progressive.
- la stabilité dans respectivement 1 /7, 3 /6, 1 /5 et 1 /4.
- l'extension dans respectivement 1 /7, 0 /6, 1 /5 et 1 /4.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeurs de p
Régression lésionnelle	5	3	2	1	0,208
Stabilité	1	3	1	1	
Extension	1	0	1	2	

La réponse radiologique à la corticothérapie ne semble pas avoir d'importance pronostique sur la réponse à la chimiothérapie d'attaque.

Présentation clinique.

L'existence de signes cliniques communs à plusieurs syndromes est une source importante de biais statistiques (par exemple les céphalées peuvent être dues à la tumeur elle-même ou à l'existence d'une hypertension intracrânienne ; l'altération de la conscience et les troubles neuropsychiatriques peuvent être en relation avec une hypertension intracrânienne, mais peuvent aussi s'intégrer dans un syndrome frontal. De même, comme déjà exposé, certaines atteintes de

paires crâniennes sont difficiles à rattacher avec certitude à une localisation périphérique ou centrale, elles seront mentionnées comme « atteinte des paires crâniennes ». Enfin il est parfois délicat de séparer altération de la conscience et fatigabilité due à une asthénie majeure.

Eléments révélateurs.

Pour tous les patients les signes neurologiques ont conduit au diagnostic de LCP, mais certains ont préalablement présenté des signes généraux ou ophtalmologiques.

L'altération de l'état général est présente dans 4 cas de patients en RC, 3 en RP, 0 en MS et 0 en MP. La maladie oculaire révèle le LCP dans 1 cas de RC, 0 cas de RP, 1 cas de MS et 1 cas de MP. Enfin une crise comitiale révèle la maladie dans 1 cas de RC et 3 cas de RP.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeurs de p
AEG	4	3	0	0	0,130
Maladie oculaire	1	0	1	1	0,853
Epilepsie	1	3	0	0	0,296

Aucun élément n'a de valeur pronostique significative. La révélation de la maladie par une crise comitiale est peut être un mode de diagnostic plus précoce alors que les autres signes sont discrets ou inexistant, mais cela n'influence pas la réponse à la chimiothérapie d'attaque (à l'examen initial parmi les 4 patients ayant présenté une crise comitiale, si 3 ont aussi des signes discrets d'atteinte corticale dont 1 a aussi des céphalées, 1 n'a qu'une tendance à la somnolence d'apparition progressive en quelques semaines, cela semble correspondre à un nombre total de types de signes cliniques moindre que pour l'ensemble du groupe).

Statut de performance.

L'état global initial a été évalué à partir de l'indice de Karnofsky (annexe 2). Lorsque l'observateur cote un indice double, la valeur prise en compte est la moyenne (par exemple pour 60-70, la valeur sera 65). La valeur moyenne des indices est de 66 +/- 12 dans le groupe de patient en réponse complète, 73 +/- 18 dans le groupe en réponse partielle, 68 +/- 16 dans le groupe en maladie stable et 61 +/- 21 dans le groupe en maladie progressive. Les médianes correspondantes sont de 60, 67,5, 65 et 60.

Le nombre de patients dont l'indice de Karnofsky dépasse 60 dans chaque groupe est respectivement de 7 /9, 9 /10, 4 /6 et 4 /6. Celui des patients dont l'indice est ≥ 70 est respectivement de 3, 5, 4 et 2, celui des patients dont l'index est > 70 est de 3, 5, 2 et 2.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeurs de p
	60, 90, 50-60, 80, 60, 70-80, 60, 60, 50-60	60, 50, 60, 90-100, 100, 60, 70-80, 60, 90, 80	60, 70, 50-60, 90, 50, 80-90	50, 70-80, 30, 60, 90, 60	0,554
Moyenne	66	73	68	61	
Ecart-type	12	18	16	21	
Médiane	60	67,5	65	60	

Le statut de performance représenté par l'index de Karnofsky ne semble donc pas influencer la réponse au traitement d'attaque.

MMS.

RC	RP	MS	MP	Non évaluée du fait du décès	Valeur de p pour la comparaison des deux premiers groupes
25, 27, 29, 30	11, 24, 28		20	22, 30	0,193

Le MMS ne montre pas de valeur pronostique quant à la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque. Ces résultats sont à relativiser compte tenu du faible effectif de patients et de la seule comparaison possible des deux groupes RC et RP. De plus, en dehors des troubles de la conscience présents chez deux patients (MMS à 11 et 25), d'autres biais interviennent, une patiente présente une oligophrénie pré-existante (MMS à 11) et une autre (MMS à 20) maîtrise mal la langue française).

Signes cliniques avant le traitement d'attaque.

Les signes cliniques sont répartis comme lors de leur présentation pour l'ensemble du groupe. Les signes d'hypertension intracrânienne sont observés dans 2 cas de RC, 5 cas de RP, 5 cas de MS et 1 cas de MP. L'altération de la conscience dans respectivement 2, 3, 0 et 1 cas. Les troubles neuropsychiatriques dans 7, 4, 6 et 2 cas. L'atteinte des paires crâniennes dans 1, 3, 0 et 2 cas. L'atteinte corticale est la plus fréquente, notée dans 9, 9, 6 et 5 cas. Celle du cervelet dans 3, 2, 1 et 2 cas. L'atteinte oculaire dans 2, 1, 2 et 1 cas.

Signes cliniques	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeurs de p
Signes d'hypertension intracrânienne	2	5	5	1	0,075
Altération de la conscience	2	3	0	1	0,716
Troubles neuropsychiatriques	7	4	6	2	0,766
Atteinte des paires crâniennes	1	3	0	2	0,469
Atteinte corticale autre que comitiale	9	9	6	5	0,705
Atteinte cérébelleuse	3	2	1	2	1,000
Atteinte oculaire (1)	2	1	2	1	0,947
Total pour chacun					
1	1	0	0	0	0,641
2	3	2	1	2	1,000
3	2	2	2	1	1,000
4	1	4	1	2	0,646
5	1	2	1	1	1,000
6	1	0	1	0	0,647
7	1	0	0	0	0,641

(1) : sur 30 patients examinés, 1 patiente en RC a refusé l'examen.

Le total est calculé en donnant un point à chaque type d'atteinte clinique ci-dessous et à l'éventuelle altération de l'état général. Il ne faut pas tenter de faire une correspondance exacte avec les éléments de la description initiale car lors de la rédaction de ce paragraphe nous sommes restés prudents dans l'existence d'éléments en faveur d'une atteinte périphérique lorsque ceux-ci existaient en même temps qu'une atteinte centrale voisine, alors que dans cette étude nous tenons compte de la description des signes telle qu'elle est signalée dans le dossier. Il est de un dans 1 cas de RC ; deux dans 3 cas de RC, 2 cas de RP, 1 cas de MS et 2 cas de MP ; trois dans respectivement 2, 2, 2 et 1 cas ; quatre dans 1, 4, 1 et 2 cas ; cinq dans 1, 2, 1 et 1 cas ; six dans 1 cas de RC et 1 de MS, sept dans 1 cas de RC.

En analyse de variance aucun élément n'atteint le seuil de signification statistique.

Éléments biologiques.

Taux d'hémoglobine.

Le taux moyen d'hémoglobine pour 100ml se répartit dans chaque groupe aux valeurs suivantes :

- patients en réponse complète : 13,23 +/- 1,98.
- patients en réponse partielle : 13,73 +/- 1,77.

- patients en maladie stable : 13,75 +/- 0,14.

- patients en maladie progressive : 12,77 +/- 2,12.

Les médianes de chaque groupe sont respectivement de 13,22, 13,6, 14 et 12,65.

Le taux d'hémoglobine n'a donc pas de valeur pronostique de réponse à la CA.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeur de p
	14,3, 13,9, 13,2, 14,1, 12,8, 11,9, 14,2, 11,5, 13,2	14,7, 14,8, 13,9, 13,2, 13,4, 13,7, 14,6, 13,5, 12,2, 13,3	14,1, 14,7, 14, 13,7, 12,1, 13,9	14,3, 12,2, 12, 13,1, 13,7, 11,3	0,199
Moyenne	13,23	13,73	13,75	12,77	
Ecart-type	1,98	1,77	0,14	2,12	
Médiane	13,2	13,6	14	12,65	
Minimum	11,5	12,2	12,1	11,3	
Maximum	14,3	14,8	14,7	14,3	

Taux de leucocytes.

Le taux moyen de leucocytes sanguins est de respectivement 9 169 +/- 2 302 , 8 717 +/- 4 640 , 8 812 +/- 3 156 et 11 150 +/- 3 885. Les médianes quant à elles sont de 8 910, 7 325, 9 300 et 12 700.

	C	Réponse complète	C	Réponse partielle	C	Maladie stable	C	Maladie progressive	Valeur de p
		A		B		C		D	0,599
	O	8720	O	14 100	N	4 340	O	12 900	
	O	6 600	O	7 950	O	8 930	N	6 400	
	O	9 100	O	6 100	O	6 700	O	7 400	
	N	10 900	O	8 700	O	9 300	O	12 700	
	O	7 400	O	4 470	O	9 900	O	16 900	
	O	9 900	O	18 900	O	13 700	N	10 600	
	N	14 200	O	4 950					
	O	76 00	O	4 900					
	O	8 100	O	6 700					
			O	10 400					
Moyenne		9 169		8 717		8 812		11 150	
Ecart-type		2 302		4 640		3 156		3 885	
Mediane		8 910		7 325		9 300		12 700	
Minimum		6 600		4 470		4 340		6 400	
maximum		14 200		18 900		13 700		16 900	

(C) : corticothérapie.

(O) : présente.

(N) : absente.

Le taux de leucocytes n'influence pas la réponse a la CA.

Taux de plaquettes.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
(1 000 /100 ml)	357 / 221 / 245 / 245 / 263 / 266 / 245 / 158 / 191	343 / 151 / 161 / 213 / 165 / 241 / 212 / 241 / 270 / 282	183 / 267 / 232 / 308 / 239 / 227	231 / 299 / 365 / 180 / 378 / 235	0,355
Moyenne	243,44	227,9	242,67	281,33	
Ecart-type	55,168	60,655	25,32	48,75	
Médiane	245	227	235,5	267	
Minimum	158	151	183	180	
Maximum	357	343	308	378	

Le nombre moyen de plaquettes pour 100 ml de sang est de respectivement 243 444 +/- 55 168, 227 900 +/- 60 655, 242 667 +/- 25 316 et 281 334 +/- 48 754. Les médianes correspondantes étant de 245 000, 227 000, 235 500 et 267 000.

Le taux plaquettaire n'a pas de valeur pronostique de réponse à la CA.

Vitesse de sédimentation

Il ne sera pas tenu compte d'une éventuelle corticothérapie compte tenu du faible nombre de patients, cependant celle-ci est indiquée dans le tableau ci-dessous.

	c	Réponse complète		c	Réponse partielle		c	Maladie stable		c	Maladie progressive	
		VS 1	VS 2		VS 1	VS 2		VS 1	VS 2		VS 1	VS 2
	O	5	10	O	10	23	N	2	4	O	4	8
	O	8	18	O	10		O	10	24	N		
	O	2	4	O	6	15	O	6	14	O	37	70
	N	26		O	5	12	O	20	38	O		
	O	7	16	O	16	35		8	20	O	8	17
	O	19	46	O	16		O	2		N	32	48
	N	14	26	O	6	12						
	O	16	28	O	10	18						
	O	12	27	O	8	18						
Moyenne		12,11	21,87		9,67	19		8	20		20,25	35,75
Ecart-type		7,54	12,94		4,06	8,04		6,69	12,57		16,66	28,55
Médiane		12	22		10	18		7	20		20	32,5
Minimum		2	4		5	12		2	4		4	8
Maximum		26	46		16	35		20	38		37	70

(c): corticothérapie : (O) Oui, (N) Non.

(VS 1 et VS 2) : VS à la première et à la deuxième heure.

La vitesse de sédimentation moyenne à la première heure dans chaque groupe est de 12, 11 +/- 7,54 , 9,67 +/- 4,06, 8 +/- 6,69 , 8 +/- 6,69 et 20,25 +/- 16,66. Les médianes étant de 12, 10, 7 et 20.

La vitesse de sédimentation moyenne à la deuxième heure dans chaque groupe est de 21,88 +/- 12,95 , 19 +/- 8,04 , 20 +/- 12,57 et 35,75 +/- 28,55 (24,34 +/- 20,99 en éliminant la valeur la plus élevée). Les médianes correspondantes étant 22, 18, 20 et 32, 5 (respectivement 17).

Les vitesses de sédimentation à la première et à la deuxième heure ne sont pas des facteurs pronostiques de réponse à la CA (p respectivement = 0,139 et 0,344).

Protéine C réactive.

	Réponse complète		Réponse partielle		Maladie stable		Maladie progressive	
	index	PCR	index	PCR	index	PCR	index	PCR
	2	<5	18,6	20,6	2	<5	5,5	7,5
	2	<5	2	5	2	<5		
	2	<5	2	<5	2	<5	14	14
	2	<5	2	<5	4,9	6,9		
	2	<5	2	<5	2	<5	2	<5
	7,7	9,7	2	<5	2	<5	4,2	6,2
	2	<5	2	<5				
	2	<5	2	<5				
	2	<5	5	7				
			2	<5				
Moyenne	3,96		2,48		6,43		9,23	
Ecart-type	5,23		1,18		5,25		4,18	
Médiane	2		2		4,85		7,5	
Minimum	2		2		2		2	
Maximum	7,7		18,6		4,9		14	

L'indice de protéine C réactive moyen est de 3,96 +/- 5,23 , 2,48 +/- 1,18 , 6,43 +/- 5,25 et 9,23 +/- 4,18 respectivement dans chaque groupe. Les médianes de 2, 2, 4,85 et 7,5.

La PCR est anormale (≥ 5 mg /l) dans respectivement 1 /9, 3 /10, 1 /6 et 3 /4 cas où elle est disponible.

En analyse de variance l'indice de PCR ne présente pas de valeur pronostique de réponse à la CA ($p = 0,343$). Il en est de même de la PCR ≥ 5 ($p = 0,447$).

Gammopathie monoclonale.

Une (au moins) gammopathie monoclonale est présente dans

- 4 cas parmi 8 cas de réponse complète où cela est précisé :

- quadruple dans 1 cas : trois clones $\gamma 2 \kappa 2$ et un clone $\gamma 2 \lambda 2$.

- triple dans 2 cas : $\lambda 2 \kappa 2$, $\mu 2 \kappa 2$, $\gamma 2 \lambda 2$ et $\gamma 2 \kappa 2$ et deux clones $\gamma 2 \lambda 2$.

- simple $\lambda 2 /$. (ce résultat n'ayant pu être précisé par le laboratoire).

soit 4 fois $\gamma 2 \kappa 2$, 4 fois $\gamma 2 \lambda 2$, 1 fois $\lambda 2 \kappa 2$, 1 fois $\mu 2 \kappa 2$ et 1 fois $\lambda 2$.

- 3 cas parmi 7 de réponse partielle :

- simple dans 1 cas : $\mu 2 \kappa 2$.

- double dans 2 cas : $\gamma 2 \lambda 2$, $\gamma 2 \kappa 2$ et $\mu 2 \kappa 2$, $\gamma 2 \lambda 2$.

Soit 2 fois $\gamma 2 \lambda 2$, 1 fois $\gamma 2 \kappa 2$ et 1 fois $\mu 2 \kappa 2$.

- elle est absente dans 5 cas de maladie stable et 3 cas de maladie progressive où les résultats sont disponibles.

Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
Non demandée	Non disponible	Absence	Absence
A minima $\lambda 2$ / $\lambda 2$. [sans]	Non disponible	Immuno électrophorèse non demandée, perturbation électrophorétique avec augmentation polyclonale des immunoglobulines.	Non disponible
Absence	A minima $\mu 2 / \kappa 2$ [avec]	Absence	Non disponible
Absence	A minima $\gamma 2 / \kappa 2$ et $\gamma 2 / \lambda 2$ [sans]	Absence	Non disponible
A minima $\lambda 2 / \kappa 2$, $\mu 2 / \kappa 2$, $\gamma 2 / \lambda 2$	Absence	Absence	Absence
Restriction de l'hétérogénéité des Ig G, une bande $\gamma 2 / \kappa 2$, deux bandes $\gamma 2 / \lambda 2$	Absence	Absence	Absence
Absence	Anomalies électrophorétiques dans la zone des β globulines immunoelectrophorèse non demandée		
Hétérogénéité des Ig G avec 3 clones $\gamma 2 / \kappa 2$ et un clone $\gamma 2 / \lambda 2$	Absence		
Absence	A minima $\mu 2 / \lambda 2$, d'importance moyenne $\gamma 2 / \lambda 2$		
	Absence		

L'existence d'une gammopathie monoclonale n'est pas un facteur pronostique de réponse à la CA ($p = 0,187$).

Protéïnorachie.

Les valeurs moyennes de protéïnorachie (g /l) sont de 0,83 +/- 0,40 , 0,75 +/- 0,31 , 0,62 +/- 0,40 et 0,76 +/- 0,46 dans chaque groupe. Les médianes de 0,78 , 0,67 , 0,48 et 0,705. En analyse de variance univariée la protéïnorachie n'est pas un facteur pronostique de réponse à la CA ($p = 0,566$).

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	0,33 / 0,88 / 1,55 / 0,36 / 0,78 / 0,71 / 0,61 / 1,28 / 1	0,73 / 0,7 / 0,93 / 0,41 / 0,63 / 1,02 / 0,55 / 1,46 / 0,62 / 0,45	0,38 / 0,64 / 0,31 / 0,39 / 1,4 / 0,57	1,57 / 0,64 / 0,44 / 0,77 / 0,25 / 0,88
Moyenne	0,83	0,75	0,62	0,76
Ecart-type	0,40	0,31	0,40	0,46
Médiane	0,78	0,665	0,48	0,71
Minimum	0,33	0,41	0,38	0,25
Maximum	1,55	1,46	1,4	1,57

Les valeurs sont supérieures à la normale (comprise entre 0,2 et 0,4 g/l) dans respectivement 7 / 9, 10 / 10, 3 / 6 et 5 / 6 cas ; supérieures à 1g / l dans 3 / 9, 2 / 10, 1 / 6 et 1 / 6. Ces limites de 0,4 g / l et 1 g / l ne déterminent pas non plus des valeurs permettant d'être des indices pronostiques de réponse à la CA (p respectivement égal à 0,142 et 1,000).

Glycorachie.

La glycorachie moyenne dans chaque groupe est de 0,75 +/- 0,24 , 0,67 +/- 0,10 , 0,91 +/- 0,21 et 0,79 +/- 0,32. Les médianes de 0,71 , 0,65 , 0,99 et 0,67. La glycorachie n'est pas une valeur pronostique (p = 0,238).

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	0,72 / 0,84 / 0,51 / 0,71 / 1,12 / 0,56 / 1,13 / 0,6 / 0,54	0,75 / 0,92 / 0,59 / 0,69 / 0,58 / 0,66 / 0,7 / 0,6 / 0,63 / 0,61	0,63 / 1,08 / 1,09 / 0,94 / 0,67 / 1,03	0,63 / 0,71 / 0,61 / 1,41 / 0,85 / 0,54
Moyenne	0,75	0,67	0,91	0,79
Ecart-type	0,24	0,10	0,21	0,32
Médiane	0,71	0,64	0,98	0,67

Les valeurs sont supérieures à la normale (0,6 g/l), bien qu'en toute rigueur il faille tenir compte de la glycémie (et de l'éventuelle corticothérapie) au moment de la ponction, dans 5 / 9, 7 / 10, 6 / 6 et 5 / 6 cas et jamais inférieures (0,4 g / l). Le dépassement de cette valeur normale supérieure n'est pas non plus un élément susceptible d'apporter un indice pronostique de réponse à la CA (p = 0,341).

Cytorachie .

Où (I) est l' indice de cytorachie.	Réponse complète		Réponse partielle		Maladie stable		Maladie progressive	
	cytorachie	(I)	cytorachie	(I)	cytorachie	(I)	cytorachie	(I)
<5	2		<5	2	<5	2	125, 65 % de lymphocyte	123
<5	2		5	3	<5	2	<5	2
14	12		17	1	5	3	<5	2
14 à prédominance lymphocytaire	1 2		11 majorité de polynucléaires	9	<5	2	<5	2
<5	2		<5	2	95 10 % de lymphocytes 20 % de monocytes 70 % de granulocytes	93	<5	2
<5	2		126	124	<5	2	8	6
<5	2		<5	2	2			
8, majorité lymphocytaire	6		63	6				
47 98 % de lymphocytes	4 5		9	7				
			90	88				
Moyenne	9,44		20,3		17,33		22,83	
Ecart-type	13,99		29,66		37,07		49,10	
Médiane	2		8		2		2	

L'indice de cytorachie (I) moyen est de 9,44 +/- 13,99 , 20,3 +/- 29,66 , 17,33 +/- 37,07 et 22,83 +/- 49,10. Les médianes de 2, 8, 2 et 2. La valeur de la cytorachie n'est pas un indice pronostique de réponse à la CA (p = 0,396).

La cytorachie est anormale (≥ 5) dans 4 cas de réponse complète (sur 9), 7 cas de réponse partielle (sur 10), 2 cas de maladie stable (sur 6) et 2 cas de maladie progressive (sur 6). Elle est supérieure à 50 /mm³ dans respectivement 0, 2, 2 et 1 cas. Ces limites ne représentent pas de valeur pronostique (p respectivement de 0,528 et de 0,499).

Examen anatomopathologique du LCR.

Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
14 cellules /mm ³ , majorité de lymphocytes évocateurs de lymphome de haut grade	17 cellules / mm ³ , prédominance lymphocytaire, cellules atypiques présentes	Absence d'élément atypique	Moins de 5 cellules /mm ³ , majorité de lymphocytes inflammation méningée à caractère lymphocytaire
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
Moins de 5 cellules /mm ³ , prédominance lympho-histiocytaire	Moins de 5 cellules/ mm ³ , à prédominance lymphocytaire	Absence d'élément atypique	8 cellules/ mm ³ , éléments lympho-histiocytaires et quelques éléments atypiques dont le caractère malin reste incertain
Absence d'élément atypique.	Moins de 5 cellules/ mm ³ , légèrement inflammatoire à prédominance lymphocytaire		
8 cellules/ mm ³ , discrète inflammation méningée à caractère lympho-histiocytaire	63 cellules, majorité de lymphocytes, quelques cellules de nature lymphomateuse possible		
Absence d'élément atypique	9 cellules/ mm ³ , cellules lymphocytaires		
	90 cellules/ mm ³ , 95 % de lymphocytes		

L'examen anatomopathologique du LCR conclut à une absence d'élément atypique dans 6/9 cas de patients en réponse complète, 4 /10 cas de patients en réponse partielle, 6 /6 cas de patients en maladie stable et 4 /6 patients en maladie progressive. Les observations permettent d'évoquer un lymphome dans 1 /9 cas de patients en réponse complète, 1 /10 cas de réponse partielle. Les cellules atypiques sont observées dans 1 cas de réponse partielle, et 1 cas de maladie progressive. Enfin les éléments d'inflammation méningée à caractère lymphocytaire ou lympho-histiocytaire sont présents dans 2 cas de réponse complète, 4 cas de réponse partielle, 1 cas de maladie progressive. Aucun de ces éléments ne possède de valeur pronostique en analyse de variance univariée (p respectivement égal à 0,150, 0,978, 0,705 et 0,414).

LDH sanguine.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	253 / 446 / 206 / 390 / 841 / 622 / 410 / 418 / 268	363 / 216 / 427 / 304 / 414 / 442 / 260 / 347 / 429 / 313	349 / 130 / 513 / 581 / 439 / 318	402 / 384 / 369 / 391 / 348 / 722
Moyenne	428,2	351,5	388,3	436
Ecart-type	198,7	77,8	160,3	141,4
Médiane	410	355	394	387,5

La moyenne des taux sanguins de LDH (en UI/l) de chaque groupe est de 428,2 +/- 198,7 dans le groupe de patients en réponse complète, 351,5 +/- 77,8 dans le groupe de patients en réponse partielle, 388,3 +/- 160,3 dans le groupe de patients en maladie stable et 436 +/- 141,4 dans le groupe de patients en maladie progressive. Les médianes correspondantes sont de 410, 355, 394, 387,5. Ces taux n'ont pas de valeur pronostique en analyse de variance ($p = 0,629$).

Les valeurs normales se situant entre 210 et 400 UI/l. La limite supérieure de la normale est dépassée dans 5 /9 cas de réponse complète, 4 /10 cas de réponse partielle, 3 /6 cas de maladie stable et 2 cas de maladie progressive, cela sans valeur pronostique ($p = 1,000$).

LDH du LCR.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	24 / 68 / 234 / 37 / 113 / 51 / Non disponible / Non disponible / 60	35 / 85 / 64 / 39 / 47 / Non disponible / 37 / 81 / 96 / 117	38 / Non disponible / 41 / Non disponible / 98 / 369 (vérifié)	162 / 166 / Non disponible / 72 / 30 / Non disponible
Moyenne	83,9	66,8	136,5	107,5
Ecart-type	71,9	29,5	157,4	67,5
Médiane	60	64	69,5	117

Dans le LCR ces taux moyens sont respectivement de 83,9 +/- 71,9 (7 mesures), 66,8 +/- 29,5 (9 mesures), 136,5 +/- 157,4 (4 mesures) et 107,5 +/- 67,5 UI/l (4 mesures). Les médianes correspondantes étant de 60, 64, 69,5 et 117. Dans le groupe maladie stable la moyenne tend à être plus élevée mais il faut tenir compte d'une seule valeur très élevée (369) vérifiée. Aucune de ces données n'a de valeur pronostique ($p = 0,512$).

Rapport LDH LCR /LDH sanguine.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	0,095 / 0,153 / 1,136 / 0,095 / 0,13 / 0,082 / Non disponible / Non disponible / 0,224	0,096 / 0,394 / 0,150 / 0,128 / 0,114 / Non disponible / 0,142 / 0,233 / 0,224 / 0,374	0,109 / Non disponible / 0,08 / Non disponible / 0,223 / 1,160 vérifié	0,403 / 0,432 / Non disponible / 0,184 / 0,086 / Non disponible
Moyenne	0,245	0,206	0,393	0,276
Ecart-type	0,395	0,111	0,515	0,168
Médiane	0,095	0,2285	0,166	0,2945

Les rapports moyens des taux sanguins et dans le LCR sont respectivement de 0,245 +/- 0,395 (7 valeurs sur 9 patients), 0,206 +/- 0,111 (9 valeurs sur 10), 0,393 +/- 0,515 (4 valeurs sur 6) et 0,276 +/- 0,168 (4 valeurs sur 6). Les médianes correspondantes étant de 0,095, 0,2285, 0,166 et 0,2945 UI/l. Aucune de ces données n'atteint le seuil de signification statistique de valeur pronostique ($p = 0,790$).

$\beta 2$ microglobulinémie.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	2,2 / 2,6 / 2 / Non demandé / 1,7 / 2,2 / 1,7 / 1,6 / 2,4	1,9 / 2,1 / 1,4 / 1,3 / 1,8 / 1,7 / 2,3 / 1,5 / 1,5 / 1,1	1,58 / 2 / 2 / 2,1 / 1,7	1,5 / 2,8 / 1,7 / 1,4 / 1,7 / 2,1
Moyenne	2,05	1,66	1,88	1,87
Ecart-type	0,36	0,37	0,22	0,52
Médiane	2,1	1,6	2	1,7

Les valeurs moyennes de la $\beta 2$ microglobulinémie sont de 2,05 +/- 0,36 (8 mesures sur 9 patients), 1,66 +/- 0,37 (10 mesures), 1,88 +/- 0,22 (5 mesures sur 6 patients) et 1,87 +/- 0,52 (6 mesures). Les médianes correspondantes sont respectivement de 2,1, 1,6, 2 et 1,7. Aucune de ces données

n'a de valeur pronostique ($p = 0,227$).

La valeur normale (1,1 à 2,1 mg/l) supérieure est dépassée dans 4 cas de RC (8/9 mesures), 1 seul cas de RP (10 mesures), aucun de maladie stable (5 mesures) et 1 cas de maladie progressive (6 mesures). Les valeurs dépassant la valeur normale supérieure ne sont pas des éléments pronostiques ($p = 0,132$).

β 2 microglobuline dans le LCR.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	1,2 / 1,8 / 5,3 / 2,8 / 3,1 / 1,8 / 5,1 / Non disponible / Non disponible	2,6 / 4,4 / 4,8 / 3,2 / 1,3 / 4,8 / 1,46 / Non disponible / 2,8 / 2,8	Non disponible / Non disponible / 2,9 / 2,4 / 7,4 / non disponible	5,2 / 3,4 / Non disponible / 2,5 / 1,3 / non disponible
Moyenne	3,01	3,13	4,23	3,1
Ecart-type	1,63	1,32	2,75	1,64
Médiane	2,8	2,8	2,9	2,95

Les moyennes des taux de β 2 microglobuline dans le LCR dans chaque groupe sont de 3,01 +/- 1,63 (7 valeurs), 3,13 +/- 1,32 (9 valeurs), 4,23 +/- 2,75 (3 valeurs) et 3,10 +/- 1,64 mg/l (4 valeurs). Les médianes correspondantes sont de 2,8, 2,8, 2,9 et 2,95. Ces données ne montrent pas de valeur pronostique pour le taux de β 2 microglobuline dans le LCR ($p = 0,741$).

Rapport β 2 microglobuline dans le LCR / β 2 microglobulinémie.

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
	0,55 / 0,69 / 2,65 / Non disponible / 1,82 / 0,82 / Non disponible / Non disponible / 2,13	Non disponible / 3,43 / 2,46 / 0,72 / Non disponible / 2,09 / 0,97 / 1,87 / 2,55	Non disponible / 1,45 / 1,2 / 3,52 / Non disponible	3,47 / 1,21 / Non disponible / 1,79 / 0,77 / Non disponible
Moyenne	1,44	2,02	2,06	1,81
Ecart-type	0,87	0,87	1,27	1,18
Médiane	1,32	2,09	1,45	1,5

Les moyennes des rapports β 2 microglobuline dans le LCR / β 2 microglobulinémie sont de 1,44 +/- 0,87 (6 valeurs), 2,02 +/- 0,87 (8 valeurs), 2,06 +/- 1,27 (3 valeurs) et 1,81 +/- 1,18 (4 valeurs). Les médianes étant de 1,32, 2,09, 1,45 et 1,5. Ces éléments n'ont pas de valeur pronostique ($p = 0,747$).

Traitement.

Dose de méthotrexate.

Un patient, suite à la première dose de méthotrexate à 3 g/m², eu une toxicité rénale de grade 4 et par la suite reçut un traitement à la dose de 2 g/m², pour cette raison il est considéré faisant partie du groupe 2 g/m² (MS). Deux patients recevant 1 g/m² n'ont reçu qu'une dose de MTX, l'un est décédé avant la seconde (M.P.), et le traitement de l'autre fut interrompu du fait d'une hépatotoxicité de grade 4 et d'une maladie progressive.

Dose de MTX	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive
1 g/m ²	2	3	1	4
2 g/m ²	3	0	3	0
3 g/m ²	4	7	2	2

Ces données doivent prendre en compte le fait que la dose est en partie fonction de l'âge et nous ne sommes pas en capacité de réaliser d'étude multivariée.

La comparaison montre une importance pronostique de la dose par le test du Chi-deux avec une valeur de $p = 0,022$, cependant aucune comparaison n'atteint le degré de significativité statistique par le test de Bonferroni. La tendance pourrait cependant être en faveur d'un taux plus élevé de réponse complète ou partielle avec une dose de 3 g/m². Si cette tendance était vérifiée (efficacité supérieure avec une dose plus élevée), il est probable qu'on devrait l'observer en tant que variable continue entre un seuil inférieur (et peut-être un seuil supérieur) et ce dès la dose de 2 g/m².

En intégrant le patient ayant souffert une insuffisance rénale après la première dose de MTX à 3 g/m², ayant par la suite reçu 2 g/m², dans le groupe 3 g/m², la valeur de p est de 0,051, la dose n'induit plus une différence significative dans la réponse, cela devant être relativisé au faible effectif.

Toxicité du traitement d'attaque sur les autres lignées cellulaires.

Nous avons tenté de vérifier une éventuelle corrélation entre la toxicité du traitement et la réponse tumorale.

Bien que la toxicité sur les différents organes soit dépendante de multiples facteurs tels que la pharmacocinétique des médicaments utilisés et notamment de la distribution tissulaire ou la « susceptibilité » de l'organe en question, il paraît intéressant de rechercher une valeur prédictive de ces éléments (et tout particulièrement de la toxicité du traitement sur les lignées sanguines) sur la réponse tumorale. En effet l'action des médicaments s'exerce sur les cellules tumorales et les autres cellules par des mécanismes en partie communs, et la cellule tumorale est de nature hématopoïétique évoquant la possibilité d'une plus forte relation entre sensibilité des cellules lymphomateuses et celle des cellules hématopoïétiques non malignes.

Le groupe de patients en maladie progressive ne compte plus que 5 patients pour la mesure de la toxicité car un patient est décédé après la première dose de méthotrexate.

Pour chaque groupe de patients on fera le total des patients qui, pour une dose donnée de MTX, présentent une toxicité quelconque, puis un total « toute dose » dans chaque groupe afin de tenter de sensibiliser les valeurs en augmentant les effectifs. On aurait pu additionner les grades de toxicité, mais cela paraissait faire trop de cas de la dose de MTX, bien que nos données semblent montrer que, sous réserve des conditions d'administration de la dose de méthotrexate en fonction de l'âge, le grade de toxicité est peut être lié à la dose.

Dans le groupe de patients en réponse complète 2 ont reçu 1 g de méthotrexate par m², 3 ont reçu 2 g de méthotrexate par m² et 4 ont reçu 3 g de méthotrexate par m². Dans le groupe en RP 3 ont reçu 1 g de méthotrexate par m² et 7 ont reçu 2 g de méthotrexate par m². Dans le groupe en maladie stable 1 patient a reçu 1 g de méthotrexate par m², 2 ont reçu 2 g de méthotrexate par m² et 3 ont reçu 3 g de méthotrexate par m². Dans le groupe en maladie progressive 2 patients ont reçu 1 g de méthotrexate par m², 1 a reçu 2 g de méthotrexate par m² et 2 ont reçu 3 g de méthotrexate par m².

En analyse de variance univariée et par le test du Chi-deux, il ne semble pas que la réponse tumorale soit en corrélation avec l'importance de la toxicité sur les lignées sanguines et notamment érythrocytaire et leucocytaire (le faible retentissement sur la lignée plaquettaire pouvant être en relation avec la faible incidence de cette toxicité sur l'ensemble de la série. La réponse tumorale ne semble pas être en relation avec les autres types de toxicité. Ceux-ci sont plus probablement le reflet de données pharmacologiques comme c'est le cas, en partie, de la toxicité rénale, et de sensibilité propre à chaque type cellulaire.

Toxicité érythrocytaire.

	Grade	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	Valeur de p
MTX à 1 g /m ²	Grade 0	0	1	1	2	
	Grade 1	2	2		1	
	Grade 2	0	0			
	Grade 3	0	0			
	Grade 4	0				
	total	2/2	2/7	0/3	1/2	0,176
MTX à 2 g /m ²	Grade 0	1		1		
	Grade 1	1				
	Grade 2	0		1		
	Grade 3	0				
	Grade 4	0				
	Total	1/3		1/2	0/1	0,687
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	1	5	1	1	
	Grade 1	3	2	1	1	
	Grade 2	1		1		
	Grade 3	0				
	Grade 4	0				
	total	4/4	2/7	1/3	0/2	0,075
Toutes doses		7/9	4/10	2/6	1/5	0,181

La toxicité érythrocytaire totale ou tenant compte de la dose de MTX ne semble pas en relation avec la réponse à la CA.

Toxicité leucocytaire.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
MTX à 1 g /m ²	Grade 0	1	2	1	2	
	Grade 1	1	1			
	Grade 2	0	0			
	Grade 3	0	0			
	Grade 4	0	0		1	
	Total	1/2	1/3		1/2	0,907
MTX à 2 g /m ²	Grade 0	2		1		
	Grade 1	0				
	Grade 2	0		1		
	Grade 3	0				
	Grade 4	0				
	Total	0/3		1/2	0/1	0,301
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	3	6	3	1	
	Grade 1	2	1			
	Grade 2	0			1	
	Grade 3	0				
	Grade 4					
	total	2/4	1/7	0/3	1/2	0,446
Toutes doses		3/9	2/10	1/6	2/5	1,000

La toxicité leucocytaire totale ou tenant compte de la dose de MTX ne semble pas en relation avec la réponse à la CA.

Toxicité plaquettaire.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
MTX à 1 g /m ²	Grade 0	0	1	1	1	
	Grade 1	0	1			
	Grade 2	0	1			
	Grade 3	0			2	
	Grade 4	0				
	Total	0/2	2/3	0/1	2/2	0,198
MTX à 2 g /m ²	Grade 0	0		1		
	Grade 1	0				
	Grade 2	0				
	Grade 3	0		1		
	Grade 4	0				
	Total	0/3		1/2	0/1	0,301
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	0	6		2	
	Grade 1	0	1	3		
	Grade 2	0				
	Grade 3	0				
	Grade 4	0				
	Total	0/4	1/7	0/3	0/2	0,974
Toutes doses		0/9	3/9	1/6	2/5	0,294

La toxicité plaquettaire totale ou tenant compte de la dose de MTX ne semble pas en relation avec la réponse à la CA.

Toxicité hépatique.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
MTX à 1 g /m ²	Grade 0				1	
	Grade 1	1	1		1	
	Grade 2	1	2			
	Grade 3			1		
	Grade 4					
	Total	2/2	3/3	1/1	1/2	0,446
MTX à 2 g /m ²	Grade 0	1		1		
	Grade 1	2				
	Grade 2					
	Grade 3					
	Grade 4			1	1	
	Total	2/3		1/2	1/1	0,687
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	1	3	1		
	Grade 1	3	1	1	1	
	Grade 2		2	1		
	Grade 3		1		1	
	Grade 4					
	Total	3/4	4/7	2/3	1/2	1,000
Toutes doses		7/9	7/10	4/6	3/5	1,000

La toxicité hépatique totale ou tenant compte de la dose de MTX ne semble pas en relation avec la réponse à la CA.

Toxicité rénale.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
MTX à 1 g /m ²	Grade 0	1	3	1	2	
	Grade 1	1				
	Grade 2					
	Grade 3					
	Grade 4					
	Total	1/2	0/3	0/1	0/2	0,446
MTX à 2 g /m ²	Grade 0	3		1	1	
	Grade 1			1		
	Grade 2					
	Grade 3					
	Grade 4					
	Total	0/3		1/2	0/1	0,301
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	4	7	2	2	
	Grade 1					
	Grade 2					
	Grade 3					
	Grade 4			1		
	Total	0/4	0/7	1/3	0/2	0,269
Toutes doses		1/9	0/10	2/6	0/5	0,200

La toxicité rénale totale ou tenant compte de la dose de MTX ne semble pas en relation avec la réponse à la CA.

Toxicité digestive haute.

		Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Maladie progressive	p
MTX à 1 g /m ²	Grade 0	2	1		1	
	Grade 1		1	1	1	
	Grade 2		1			
	Grade 3					
	Grade 4					
	total	0/2	2/3	1/3	1/2	0,684
MTX à 2 g /m ²	Grade 0	3			1	
	Grade 1			1		
	Grade 2			1		
	Grade 3					
	Grade 4					
	total	0/3		1/2	0/1	0,301
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	2	5	3		
	Grade 1	1	1			
	Grade 2	1			1	
	Grade 3		1		1	
	Grade 4					
	Total	2/4	2/7	0/3	2/2	0,173
Toutes doses		2/9	4/10	2/6	3/5	0,767

La toxicité digestive haute totale ou tenant compte de la dose de MTX ne semble pas en relation avec la réponse à la CA.

Critères prédictifs de la réponse aux traitements d'attaque et d'entretien.

Comme déjà exposé lors de la présentation, dix neuf patients de la série débutent le traitement d'entretien selon les protocoles LCP 94 M3 et OERTC, et seuls treize vont au bout du traitement.

- 10 patients (groupe A) sont en réponse complète après les 5 ou 6 cures du traitement d'entretien, 9 ayant reçu le traitement dans sa totalité, auxquels il faut ajouter la patiente en RC suite aux deux premières cures d'entretien qui refusera la poursuite du traitement.

- 7 (groupe B) sont en échec thérapeutique : réponse partielle, maladie stable ou progressive.

Une patiente en RC cérébrale, à la cinquième cure du traitement d'entretien, présente une récurrence spinale juste après la fin du traitement, alors qu'elle avait présenté suite à la quatrième cure des signes que l'on peut a posteriori rattacher à cette évolution. Elle intègre le groupe B.

Une patiente figure dans le groupe en échec thérapeutique alors que la réponse tumorale cérébrale était qualifiée d'incomplète après la CE1 et qu'elle reçut par la suite une radiothérapie (survivante sans récurrence à 101+ semaines).

Deux patients ne sont pas pris en compte. La première en RP post -CA est décédée d'une hémorragie intratumorale suite à la première cure d'entretien et le second en RC post -CA est décédé d'une embolie pulmonaire après la troisième.

Age.

Dans chaque groupe les âges sont les suivants :

- dans le groupe en réponse complète : 20, 49, 52, 53, 60, 61, 65, 73, 75 et 76.

La moyenne est de 58,4 +/- 16,6, la médiane est à 60,5 ans.

- dans le groupe en échec thérapeutique : 30, 39, 47, 47, 51, 52 et 70 ans.

La moyenne est de 48 +/- 12,4, la médiane à 47 ans.

(Test t : Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -5.415 à 26.22 ; t = 1.402 avec 15 degrés de liberté ; p = 0.181).

En comparant le nombre de patients de moins de 55, 60, 65 et 70 ans à celui de ceux ayant cet âge limite ou l'ayant dépassé, le test de Fisher exact montre des valeurs de p de respectivement 0,134 , 0,134 , 0,304 , 0,338.

L'âge ne semble donc pas être un facteur prédictif de réponse complète au traitement chimiothérapeutique.

Sexe.

3 hommes et 7 femmes constituent le groupe en réponse complète, 3 hommes et 4 femmes celui en échec thérapeutique. Le sexe n'est pas un facteur pronostique (p = 0,644, test de Fisher exact).

Antécédents familiaux.

Parmi les 10 patients en réponse complète 2 sur 10 ont des antécédents familiaux au premier degré de néoplasie et 2 des antécédents familiaux d'hémopathie maligne. Dans l'autre groupe les chiffres sont 1 et 1 sur 7 patients.

Ces éléments n'ont pas de valeur pronostique significative (p = 1,000 pour les deux comparaisons, test de Fisher exact).

	Réponse complète (A)	Echec thérapeutique (B)
Antécédents carcinologiques familiaux	2/10	1/7
Antécédents familiaux d'hémopathie	2/10	1/7

Influence de la corticothérapie.

Suite à la CE

Sur 8 patients en RC, 5 avaient une réponse favorable à la corticothérapie pré biopsique et 3 non.

Sur 2 en RP, respectivement 1 et 1.

Sur 0 en MS, respectivement 0 et 0.

sur 3 en MP, respectivement 2 et 1.

Une réponse favorable à la corticothérapie pré biopsique n'est pas un facteur prédictif de réponse au traitement chimiothérapique d'entretien ($p = 0,928$, test du Chi-deux).

La corticothérapie pré-biopsique avait été instaurée chez 7 des 10 patients du groupe en réponse complète et 5 des 7 autres. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 1,000$, test de Fisher).

	Réponse complète (A)	Echec thérapeutique (B)	Valeur de p
Corticothérapie pré-biopsique	7 patients	5 patients	0,633
Durée de la corticothérapie	5, 6, 8, 9, 11, 20, 8	9, 2, 10, 15, 16	0,793
Moyenne	9,7	10,4	
Ecart-type	5,0	5,6	
Médiane	8	10	
Dose	240, 480, 1920, 400, 1232, 1200, 520	368, 128, 480, 480, 1136	
Moyenne	856	610,1	0,632
Ecart-type	518,4	374	
Médiane	520	580	
Délai d'arrêt avant biopsie	11, 105, 8, 6, 6, 20, 0	14, 10, 37, 0, 7	
Moyenne	22,3	37,0	0,632
Ecart-type	37,0	14,1	
Médiane	8	10	

La durée moyenne était de 9,7 jours +/- 5,0 la médiane de 8 dans le premier et 10,4 +/- 5,6 dans le second, la médiane de 10.

(Test-t : Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -7,669 à 6.012 ; $t = -0,270$ avec 10 degrés de liberté ; $p = 0,793$).

La dose moyenne dans le premier groupe était de 856 +/- 518,4 mg d'équivalent de méthylprednisolone et la médiane a 520, dans le second 610,1 +/- 374, la médiane à 580.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -351,9 à 1027 ; $t = 1,091$ avec 10 degrés de liberté ; $p = 0,301$).

Le délai d'arrêt moyen avant corticothérapie était de 22,3 +/- 37,0 jour et la médiane de 8 dans le premier, et 37,0 +/- 14,1 et 10 dans le second.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -30,44 à 47.81 ; $t = 0,495$ avec 10 degrés de liberté ; $p = 0,632$).

Aucun de ces éléments n'a de valeur pronostique, p respectivement égal à 0,793, 0,301 et 0,632 (test t de Student).

Délais pré-thérapeutiques.

Délais	Réponse complète (A)	Autres réponses (B)	Valeur de p
1 ^{er} signe AEG / 1 ^{er} examen neuroradiologique	121, 212, 21	30, 91	0,498
1 ^{er} signe neurologique / 1 ^{er} examen neuroradiologique	10, 35, 15, 1, 7, 11, 15, 2, 27, 5	91, 3, 21, 1, 23, (109), 6	0,337
1 ^{er} signe AEG / JO du traitement d'attaque	152, 87, 268	102, 1	0,229
1 ^{er} signe neurologique / JO du traitement d'attaque	41, 164, 59, 66, 56, 47, 81, 56, 55, 57	(584), 38, 47, 72, 63, 200, 19	0,844

Tableau I : Influence des éléments neuroradiologiques sur la réponse aux traitements d'attaque et d'entretien.

		Groupe A	Groupe B	Valeur de p
Lésion unique		5/10	5/7	0,702
Lésions multiples		5/10	2/7	
<i>Localisations uniques hémisphériques</i>	<i>Frontale</i>	2	1	0,673
	<i>Pariétale</i>	1		0,537
	<i>Occipitale</i>	1		0,537
	<i>Corticale</i>	2	1	0,673
<i>Localisations hémisphériques multiples</i>	<i>Frontale</i>	2	2	0,895
	<i>Pariétale</i>	1	1	0,628
	<i>Temporale</i>	2	1	0,673
	<i>Non précisée</i>	1		0,830
<i>Lésions hémisphériques uniques et multiples</i>	<i>Frontale</i>	4	3	0,855
	<i>Pariétale</i>	2	1	0,494
	<i>Temporale</i>	2	1	0,494
	<i>occipitale</i>	1		0,757
	<i>Non précisée</i>	1		0,757
Atteinte du corps calleux		2/10	1/7	0,732
Atteinte des noyaux gris centraux		2/10	2/7	0,771
Atteinte corticale		3/10	1/7	0,864
Atteinte periventriculaire		7/10	4/7	0,976
Localisations sous tentorielles		3/10	2/7	0,633
<i>Localisations uniquement sous tentorielles</i>		1	1	0,696
<i>Localisations sus et sou -tentorielles</i>		2		0,621
<i>Localisations uniquement sus tentorielles</i>		7	7	0,342
Aspect spontané en TDM	Hypodense	2/10	3/7	0,633
	Isodense	1/10	0/7	0,863
	Hyperdense	2/10	1/7	0,732
Prise de contraste en TDM	Présence	10/10	6/7	0,853
	Homogène	6/10	1/7	0,166
	Hétérogène	3/10	2/7	0,633
Aspect spontané en IRM	Hyposignal en T1	2/6	2/5	0,689
	Isosignal en T1	1/6	0/5	0,924
	Hyposignal en T2	0/6	1/5	0,924
	Isosignal en T2	1/6	1/5	0,521
	Hypersignal en T2	5/6	2/5	0,391
Prise de contraste en IRM	Présence	5/6	4/5	0,521
	Homogène	3/6	0/5	0,240
	Hétérogène	1/6	2/5	0,853
Œdème	Important	6/10	1/7	0,166
	Modéré	4/10	4/7	0,839
Effet de masse	Présent	4	3	1,000
	Important	1/10	0/7	0,853
	Modéré	3/10	3/7	0,976
	Absent	2/10	1/7	0,732

Aucun des trois patients ayant révélé sa maladie sur un mode ophtalmologique n'est présent dans ces groupes.

On retirera les valeurs les plus élevées d'un patient du groupe B ayant un délai pré-thérapeutique particulièrement long (584 jours).

Jusqu'au premier examen neuroradiologique :

- le délai depuis le premier signe d'altération de l'état général est en moyenne de 118 jours +/- 95,5 dans le groupe A et de 60,5 +/- 43,1 dans le groupe B.

(Test-t, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -180,4 à 295,4 ; $t = 0,769$ avec 3 degrés de liberté ; $p = 0,498$).

- le délai moyen depuis le premier signe neurologique est de 12,8 jours +/- 10,9 dans le groupe A et de 24,2 jours +/- 34,0 dans le groupe B.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -35,88 à 13,15 ; $t = -0,994$ avec 14 degrés de liberté ; $p = 0,337$).

- 3 patients du groupe A et 4 du groupe B ont un délai < 7 jours, respectivement 7 et 3 ont un délai de 7 jours ou plus, la différence n'est pas statistiquement significative (test de Fisher, $p = 0,350$).

- 4 patients du groupe A et 4 du groupe B ont un délai < 8 jours, respectivement 6 et 3 ont un délai de 8 jours ou plus, la différence n'est pas statistiquement significative (test de Fisher, $p = 0,637$).

Jusqu'au J0 du traitement d'attaque :

- le délai moyen depuis le premier signe d'AEG est de 169 jours +/- 91,7 dans le groupe A et de 51,5 +/- 71,4 dans le groupe B.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -130,8 à 365,8 ; $t = 1,506$ avec 3 degrés de liberté ; $p = 0,229$).

- le délai moyen depuis le premier signe neurologique est de 68,2 jours +/- 35,3 dans le groupe A et 73,2 +/- 64,9 dans le groupe B.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -58,14 à 48,2 ; $t = -0,200$ avec 14 degrés de liberté ; $p = 0,844$).

Eléments neuroradiologiques.

Eléments initiaux (Tableau I).

Les éléments sont décrits à partir des comptes rendus des examens neuroradiologiques et nous avons déjà discuté de leur conditions d'établissement.

Dans les deux groupes tous les patients ont eu un examen TDM, 6 dans le groupe A et 5 dans le groupe B ont bénéficié d'une IRM.

Les résultats sont donnés d'abord pour le groupe A puis pour le groupe B :

les lésions sont uniques dans 5 cas sur 10 et 5 cas sur 7 (sous tentorielles dans 1 et 2 cas), multiples dans 5 et 2 cas. L'atteinte du corps calleux est observée dans 2 et 1 cas, des noyaux gris centraux dans 2 et 2, elle est corticale dans 3 et 1, périventriculaire dans 7 et 4, sous tentorielle dans 3 et 2.

En TDM, l'aspect spontané est hypodense dans 2 cas sur 10 et 3 cas sur 7, isodense dans 1 cas de réponse complète, hyperdense dans 2 et 1 cas. Après injection il existe une prise de contraste dans 10 et 6 cas, elle est homogène dans 6 et 1, hétérogène dans 3 et 2.

En IRM, l'aspect spontané est :

- en T1 : en hyposignal dans 2 /6 et 2 /5, en isosignal dans 1 /6 et 0 /5.

- en T2 : en hyposignal dans 0 /6 et 1 /5, en isosignal dans 1 /6 et 1 /5, en hypersignal dans 5 /6 et 2 /5.

Après injection la prise de contraste existe dans 5 /6 et 4 /5, elle est homogène dans 3 /6 et 0 /5, hétérogène dans 1 /6 et 2 /5.

L'œdème est important dans 6 /10 et 1 /7, modéré dans 4 /10 et 4 /7.

L'effet de masse est important dans 1 /10 et 0 /7, modéré dans 3 /10 et 3 /7, absent dans 2 /10 et 1 /7.

La localisation hémisphérique unique ou multiple n'est pas un élément pronostique de même que les autres éléments, on ne retrouve notamment pas de valeur pronostique à la présence d'un effet de masse comme cela semblait être le cas pour la réponse à la CA.

Réponse à la corticothérapie.

	Groupe A	Groupe B	Valeur de p
Régression lésionnelle	4/6	3/5	0,497
Stabilité lésionnelle	1/6	2/5	
Extension lésionnelle	1/6	0/5	

Seuls 6 patients du groupe A et 5 du groupe B ont eu un contrôle neuroradiologique après corticothérapie.

La régression lésionnelle est observée pour 4 des six patients du groupe A et 3 des cinq patients du groupe B, la stabilité pour 1 et 2 l'extension pour 1 et 0. Aucun de ces éléments n'a de valeur pronostique.

Présentation clinique.

Eléments révélateurs.

Aucun des patients n'avait préalablement présenté de signe ophtalmologique, pour 3 patients du groupe A et 2 du groupe B les signes d'altération de l'état général (asthénie) précédaient les signes neurologiques. Ces derniers n'ont pas de valeur pronostique de réponse à la Chimiothérapie (p = 0,769).

L'épilepsie était révélatrice dans 1 cas du groupe A et 3 cas du groupe B. Elle n'est pas un facteur pronostique (p = 0,322).

Statut de performance.

Groupe A	Groupe B
60, 90, 60, 90-100, 80, 60, 70-80, 60, 60, 50-60	60, 60, 50-60, 100, 80-90, 60, 80

La moyenne de l'index de Karnofsky est 69,5 +/- 14,42 dans le groupe A et 71,43 +/- 17,01 dans le groupe B.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -18,22 à 14,36 ; = -0,252 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,804).

9/10 des patients du groupe A et 6 /7 des patients du groupe B ont un index ≥ 60, 4 /10 et 3 /7 un index ≥ 70. Aucune de ces valeurs limites n'est un indice pronostique (p respectivement égal à 0,621 et 0,702).

MMS.

A	B	Non évalué du fait du décès
11, 24, 25, 27, 28, 29		20, 22, 30, 30

Du fait de données incomplètes les tests statistiques ne peuvent être réalisés. Cependant, en dehors des troubles de la conscience présents chez deux patients (MMS à 11 et 25), d'autres biais interviennent, une patiente présente une oligophrénie préexistante (MMS à 11) et une autre

(MMS à 20) maîtrise mal la langue française. L'absence de valeur du MMS dans le groupe B ne permet pas de comparaison statistique.

Signes cliniques avant le traitement.

Signes cliniques	Groupe A	Groupe B	Valeur de p	
Hypertension intracrânienne	3/10	5/7	0,234	
Altération de la conscience	2/10	2/7	0,864	
Troubles neuropsychiatriques	4/10	2/7	0,976	
Atteinte des paires crâniennes	0/10	3/7	0,102	
Atteinte corticale autre que comitiale	8/10	7/7	0,621	
Atteinte cérébelleuse	2/10	3/7	0,633	
Atteinte oculaire	1/10	1/7	0,621	
Total pour chacun	1	1/10	0/7	0,853
	2	3/10	1/7	0,864
	3	2/10	2/7	0,864
	4	1/10	2/7	0,732
	5	1/10	0/7	0,853
	6	1/10	1/7	0,621
	7	1/10	1/7	0,621

Les signes cliniques présentés par les patients avant le début du traitement d'attaque se répartissent comme suit dans chaque groupe :

- hypertension intracrânienne : 3 /10 et 5 /7.
- altération de la conscience : 2 /10 et 2 /7.
- troubles neuropsychiatriques en dehors des cas de syndrome frontaux : 4 /10 et 2 /7.
- atteinte des paires crâniennes : 0 /10 et 3 /7.
- atteinte corticale autre que comitiale : 8 /10 et 7 /7.
- atteinte cérébelleuse : 2 /10 et 3 /7.
- atteinte oculaire : 1 /10 et 1 /7.

Le total des signes cliniques présentés par chaque patient est de :

- 1 chez 1 /10 et 0 /7.
- 2 chez 3 /10 et 1 /7.
- 3 chez 2 /10 et 2 /7.
- 4 chez 1 /10 et 2 /7.
- 5 chez 1 /10 et 0 /10
- 6 chez 1 /10 et 1 /7.
- 7 chez 1 /10 et 1 /7.

1 /10 et 2 /7 et 3 /10 et 5 /7 présentent respectivement plus de 6 et 4 types de signes cliniques. Aucun de ces éléments ne peut être considéré comme ayant une valeur pronostique.

Classification anatomopathologique (Tableau J).

Parmi les 10 patients en réponse complète on observe :

- 1 cas de lymphome à petits lymphocytes T
- 7 lymphomes de type B :
 - dans la classification de Kiel : 1 centroblastique, 5 centroblastiques polymorphes et 1 centroblastique centrocytique.
 - dans la classification de la WF : 1 de type E, 3 de type G et 3 de type H.
- dans 2 cas le diagnostic de lymphome reste sans précision (1 biopsie en périphérie de la lésion et un diagnostic anatomopathologique de glioblastome).
- les manchons périvasculaires sont observés dans 6 cas, l'infiltration est décrite comme massive dans 2 cas et il existe un contingent réactionnel dans 2 cas.

Tandis que dans le groupe de 7 patients n'ayant pas obtenu de réponse complète :

- 5 lymphomes de type B :
 - dans la classification de Kiel : 1 à grandes cellules immunoblastiques, 3 centroblastiques polymorphes, et 1 centroblastique.

- dans la classification de la WF : 2 du type G et 3 du type H.
- 2 lymphomes ne sont pas typés : 1 patiente refusera la biopsie, la tumeur de l'autre ne sera pas accessible à un geste biopsique et on découvrira une méningite lymphomateuse.
- les manchons périvasculaires sont observés dans 4 cas, l'infiltration est massive dans 2 cas et il existe un contingent réactionnel dans 1 cas.

Tableau J : Influence des éléments anatomopathologiques sur la réponse au traitement d'entretien.

		Réponse complète	Echec thérapeutique	Valeurs de p
Effectif		10	7	
Lymphome de type T		1	0	0,805
Lymphome de type B, classification de Kiel		7	5	
Lymphome de type T		1	0	0,881
Lymphome de type B, classification de la WF		7	6	
Lymphome de type B, classification de Kiel		7	5	0,719
Classification de Kiel	B centroblastique	1	1	
	B centroblastique polymorphe	5	3	
	B centroblastique centrocytique	1	0	
	B immunoblastique	0	1	
Lymphome de type B, classification de la WF		7	6	0,629
Classification de la WF	E	1	0	
	G	3	3	
	H	3	3	
Lymphome sans précision		2	2	0,315
Manchons péri vasculaires		6	4	0,702
Infiltration massive		2	2	0,854
Présence d'un contingent réactionnel		2	1	0,732

Aucun élément n'a de valeur pronostique.

Éléments biologiques.

Un seul élément possède une valeur pronostique, le rapport du taux de LDH dans le LCR sur le taux sanguin. Cependant comme montré dans le paragraphe intéressé, en supprimant deux valeurs particulièrement élevées cet élément perd sa significativité. Ce qui laisse à penser que, si elle existe, la valeur limite supérieure de ce rapport ayant valeur pronostique significative est élevée, peu fréquente et peu discriminante.

Taux d'hémoglobine.

Groupe A	Groupe B
14,3 / 13,9 / 13,9 / 13,2 / 14,1 / 12,8 / 11,9 / 13,5 / 13,2 / 13,7	13,3 / 14,1 / 14,7 / 13,2 / 13,4 / 13,9 / 11,5

Le taux d'hémoglobine moyen dans le groupe A est de 13,45 g pour 100 ml +/- 0,71 et 13,41 +/- 1,0. (Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,88 à 0,89 ; t = 0,017 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,986).

Taux de leucocytes.

Groupe A	Groupe B
8 720 / 6 600 / 6 100 / 8 700 / 10 900 / 7 400 / 9 900 / 18 900 / 8 100 / 4 900	4 340 / 14 100 / 9 100 / 4 470 / 13 700 / 7 600 / 10 400

Dans chaque groupe la moyenne des taux de leucocytes est de 9 022 par ml +/- 3 901 et 9 101 +/- 3 962.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -4203 à 4044 ; t = - 0,041 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,968).

Taux de plaquettes.

Les taux moyens de plaquettes dans chaque groupe sont de 239 900 par ml +/- 52 340 et 229 000 +/- 67 480.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -50 930 à 72 730 ; t = 0,376 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,712).

Groupe A	Groupe B
357 000 / 221 000 / 161 000 / 213 000 / 245 000 / 263 000 / 266 000 / 241 000 / 191 000 / 241 000	183 000 / 343 000 / 245 000 / 165 000 / 227 000 / 158 000 / 282 000

Vitesse de sédimentation.

VS première heure		VS deuxième heure	
Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B
5 / 8 / 6 / 5 / 26 / 7 / 19 / 16 / 10 / 12	2 / 10 / 2 / 16 / 2 / 16	10 / 18 / 15 / 12 / 16 / 46 / 18 / 27	4 / 23 / 4 / 35 / 28

Les moyennes des vitesses de sédimentation à la première heure sont de 11,4 +/- 7,0 dans le groupe A et 8 +/- 6,9 dans le groupe B.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -4,299 à 11,1 ; t = 0,947 avec 14 degrés de liberté ; p = 0,360).

Les moyennes des vitesses de sédimentation à la deuxième heure sont de 20,3 +/- 11,6 dans le groupe A et 18,8 +/- 14,2 dans le groupe B.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -14,33 à 17,23 ; t = 0,202 avec 11 degrés de liberté ; p = 0,843).

Protéine C réactive.

Groupe A	Groupe B
<5 / <5 / <5 / <5 / <5 / <5 / 9,7 / <5 / <5 / <5	<5 / <5 / <5 / <5 / <5 / 20,6 / <5

La moyenne des indices de PCR dans chaque groupe est de 4,57 +/- 6,38 et 4,37 +/- 6,27.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -6,46 à 6,86 ; t = 0,064 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,950).

La PCR est <5 mg / l pour 9 des 10 patients du groupe A et 6 des 7 du groupe B. elle est une seule fois >5 dans le groupe A et dans le groupe B respectivement à 9,5 chez une patiente ayant bénéficié d'une résection chirurgicale de la tumeur, et à 20,6. Ce qui ne constitue pas une valeur pronostique (p = 0,621, test du Chi-deux).

Gammopathie monoclonale.

Dans 1 cas dans chaque groupe l'examen n'a pas été demandé.

Une gammopathie monoclonale est présente dans 5/9 cas du groupe A :

- de type $\lambda 2$.
- de type $\mu 2 \kappa 2$.
- biclonale de type $\gamma 2 \kappa 2, \gamma 2 \lambda 2$.
- triclonaire de type $\lambda 2 \kappa 2, \mu 2 \kappa 2, \gamma 2 \lambda 2$.
- triclonaire de type une bande $\gamma 2 \kappa 2$ et deux bandes $\gamma 2 \lambda 2$.

et 1/6 cas du groupe B : de type quadriclonal, trois clones $\gamma 2 \kappa 2$, un clone $\gamma 2 \lambda 2$.

	Groupe A	Groupe B
Absence :	4	5
Non recherchée	1	1
	$\lambda 2/$.	trois clones $\gamma 2 \kappa 2$, un clone $\gamma 2 \lambda 2$
	$\mu 2 \kappa 2$	
	$\gamma 2 \kappa 2, \gamma 2 \lambda 2$.	
	$\lambda 2 \kappa 2, \mu 2 \kappa 2, \gamma 2 \lambda 2$	
	une bande $\gamma 2 \kappa 2$ et deux bandes $\gamma 2 \lambda 2$	

L'existence d'une gammopathie monoclonale n'est pas un élément pronostique ($p = 0,613$, test de Fisher exact).

Protéinorachie.

Groupe A	Groupe B
0,33 / 0,88 / 0,93 / 0,41 / 0,36 / 0,78 / 0,71 / 1,02 / 1,46 / 1	0,38 / 0,73 / 1,55 / 0,63 / 0,57 / 1,28 / 0,45

Les moyennes des protéinorachie sont de 0,79 g/l +/- 0,35 dans le groupe A et 0,80 +/- 0,44 g/l dans le groupe B.

(test t, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,42 à 0,410. ; $t = -0,055$ avec 15 degrés de liberté ; $p = 0,957$).

Le nombre de valeurs anormales ($> 0,4$ g/l) est de 8/10 dans le groupe A et 6/7 dans le groupe B ($p = 0,223$, test du Chi-deux), le nombre de valeurs ≥ 1 g/l est de 3/10 dans le groupe A et 2/7 dans le groupe B. ($p = 1,000$, test de Fisher exact).

Ces éléments restent sans valeur pronostique.

Glycorachie.

	Groupe A	Groupe B
Glycorachie	0,72 / 0,84 / 0,59 / 0,69 / 0,71 / 1,12 / 0,56 / 0,66 / 0,54 / 0,6	0,63 / 0,75 / 0,51 / 0,58 / 1,03 / 0,6 / 0,61
Nombre de glycorachie $> 0,6$ g/l.	6/10	4/7
Nombre de glycorachie > 1 g/l.	1/10	1/7

La glycorachie moyenne dans le groupe A est de 0,70 g/l +/- 0,17 et de 0,67 +/- 0,17 dans le groupe B.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -15,08 à 21,11 ; $t = 0,355$ avec 15 degrés de liberté ; $p = 0,727$).

Dans le groupe A 6 patients ont une glycorachie supérieure à la normale (0,6 g/l) et 4 dans le groupe B. 1 seul de chaque groupe dépasse la valeur de 1 g/l. les valeurs de p sont respectivement de 0,846 et 0,621.

Ces éléments n'ont donc pas de valeur pronostique.

Cytorachie .

L'index de cytorachie moyen dans le groupe A est de 16,4 cellules par μl +/- 20,23 et de 16,29 +/- 31,84 dans le groupe B.

(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -26,74 à 26,97 ; t = 0,009 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,993).

	Groupe A		Groupe B	
	cytorachie	Index de cytorachie	cytorachie	Index de cytorachie
	<5 / <5 / 17 / 11 / 14 / <5 / <5 / 16 / 63 / 47	2 / 2 / 15 / 9 / 12 / 2 / 14 / 61 / 45	<5 / <5 / 14 / <5 / <5 / 8 / 90	2 / 2 / 12 / 2 / 2 / 6 / 88
Limite : > 4	6/10		3/7	
Limite : >50	1/10		1/7	

6 patients du groupe A et 3 du groupe B ont une cytorachie supérieure à la limite de 4 / mm^3 et respectivement 1 et 1 pour une limite supérieure à 50 / mm^3 . Les valeurs de p sont respectivement de 0,839 et 0,621.

Ces éléments n'ont donc pas de valeur pronostique.

Examen anatomopathologique du LCR.

	Groupe A	Groupe B
Absence d'élément atypique	8 dont 4 ont moins de cinq cellules / mm^3 , 1 onze, un quatorze, 1 seize et 1 quarante sept.	6 dont 4 ont moins de cinq cellules / mm^3 , 1 quatorze et 1 quatre vingt dix.
	1 a 17 cellules / mm^3 avec présence de cellules atypiques	
	1 a 63 cellules / mm^3 , avec quelques cellules de nature lymphomateuse possible	1 a quatorze cellules / mm^3 , évocatrices de lymphome de haut grade

8 patients du groupe A et 6 du groupe B n'ont pas de cellule atypique ou lymphomateuse alors que 2 du groupe A et 1 du groupe B en ont. (p = 1,000, test de Fisher exact).

LDH sanguine.

Groupe A	Groupe B
253 / 446 / 427 / 304 / 390 / 841 / 622 / 442 / 347 / 268	349 / 363 / 206 / 414 / 318 / 418 / 313

La moyenne des taux sanguins de LDH dans le groupe A est de 434 +/- 179 UI / l et de 340 +/- 72 UI / l dans le groupe B.

(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -59,4 à 247,1 ; t = 1,305 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,211).

Dans 5 cas du groupe A et 2 cas du groupe B la limite supérieure de 400 UI / l est dépassée. Alors que dans le groupe B les valeurs qui dépassent cette limite en restent relativement proches, dans le groupe A elles la dépassent nettement dans deux cas. (p = 0,622, test de Fisher exact).

LDH du LCR.

Groupe A (9 disponibles)	Groupe B (6 disponibles)
24 / 68 / 64 / 39 / 37 / 113 / 51 / 81 / 60	38 / 35 / 234 / 47 / 369 / 117

La moyenne des taux des LDH dans le LCR est de 59,7 +/- 26,6 UI /l dans le groupe A et de 140 +/- 136 UI /l dans le groupe B.
(Test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -179 à 18,3 ; t = -1,759 avec 13 degrés de liberté ; p = 0,102.
La limite de 100 UI /l n'est dépassée que 1/9 fois dans le groupe A et 3/6 fois dans le groupe B. (p = 0,235, test de Fisher exact).

Rapport LDH LCR / LDH sanguine.

Groupe A (9 disponibles)	Groupe B (6 disponibles)
0,095 / 0,153 / 0,150 / 0,128 / 0,095 / 0,13 / 0,082 / 0,233 / 0,224	0,374 / 0,109 / 0,096 / 1,136 / 0,114 / 1,160

La moyenne des **rapports LDH du LCR sur les taux sanguins de LDH** est de 0,1322 +/- 0,0426 dans le groupe A et de 0,4982 +/- 0,0514 dans le groupe B.
(test-t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,7309 à -0,0009954 ; t = -2,166 avec 13 degrés de liberté ; **p = 0,049**).
Cependant deux valeurs sont particulièrement élevées dans le groupe B, plus de dix fois les autres valeurs, en les supprimant on obtient la moyenne suivante pour le groupe B 0,1732 +/- 0,1340.
(test t, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -1409 à 810,6 ; t = -0,593 avec 11 degrés de liberté ; p = 0,565).
Alors qu'aucune valeur du groupe A (sur 9 disponibles) ne dépasse la **limite de 0,3**, trois cas du groupe B (sur 6 valeurs disponibles) dépassent cette limite. (p = **0,044**, test de Fisher exact).
Il semble donc que ce rapport soit un indice pronostique de réponse au traitement d'entretien, avec une valeur limite de 0,3, ces résultats doivent cependant tenir compte de la présence des deux valeurs particulièrement élevées dans le groupe B.

Le test « rapport inférieur à 0,3 » a une sensibilité de 100 %, une spécificité de 50 %, une VPP de 67 % et une VPN de 100 %, pour prédire une RC au traitement chimiothérapique.

β 2 microglobulinémie.

Groupe A (9 disponibles)	Groupe B
2,2 / 2,6 / 1,4 / 1,3 / 1,7 / 2,2 / 1,7 / 1,5 / 2,4	1,9 / 2 / 1,8 / 1,7 / 1,6 / 1,1

La moyenne des valeurs des β 2 microglobulinémies est de 1,89 mg /l +/- 0,47 dans le groupe A et de 1,68 mg /l +/- 0,32 dans le groupe B.
(t = 0,932 avec 13 degrés de liberté ; p = 0,368).
La limite supérieure de 2,4 mg/l est franchie 1 fois sur 9 dans le groupe A et 0 /6 dans le groupe B. (p = 1,000, test de Fisher exact).
La β 2 microglobulinémie n'a donc pas de valeur pronostique pour la réponse au traitement d'entretien.

β 2 microglobuline dans le LCR.

Groupe A (9 disponibles)	Groupe B
1,2 / 1,8 / 4,8 / 3,2 / 2,8 / 3,1 / 1,8 / 1,46 / 5,1	2,6 / 5,3 / 1,3 / 2,8

La moyenne des taux de β 2 microglobuline dans le LCR est de 2,81 mg /l +/- 1,41 dans le groupe A et de 3,00 mg /l +/- 1,67 dans le groupe B.
(test t , Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -215,8 à 177,1 ; t = -0,217 avec 11 degrés de liberté ; p = 0,833).

Le taux de β 2 microglobuline dans le LCR n'a donc pas de valeur pronostique pour la réponse au traitement d'entretien.

Tableaux K1 et K2 : Influence de la toxicité du traitement d'attaque sur les autres lignées cellulaires sur la réponse aux traitements d'attaque et d'entretien.

		Toxicité érythrocytaire		Toxicité leucocytaire		Toxicité plaquettaire	
		Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B
MTX à 1 g/m ²	Grade 0			2		3	
	Grade 1	3		1			
	Grade 2						
	Grade 3						
	Grade 4						
	Total	3/3	0/0	1/3	0/0	0/3	0/0
Valeur de p							
MTX à 2 g/m ²	Grade 0	1	1	2	1	2	1
	Grade 1	1					
	Grade 2						
	Grade 3						
	Grade 4						
	Total	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Valeur de p		1,000					
MTX à 3 g/m ²	Grade 0	2	5	4	5	5	4
	Grade 1	3	1	1	1		1
	Grade 2						
	Grade 3						
	Grade 4						
	Total	3/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5
Valeur de p		0,519		0,429			
Total toutes doses		7/10	1/7	2/10	1/7	0/10	1/7
Valeur de p		0,076		0,732		0,853	

		Toxicité hépatique		Toxicité rénale		Toxicité digestive	
		Réponse complète	Autres réponses	Réponse complète	Autres réponses	Réponse complète	Autres réponses
MTX à 1 g/m ²	Grade 0			2		2	
	Grade 1	1		1			
	Grade 2	2				1	
	Grade 3						
	Grade 4						
	Total	3/3	0/0	1/3		1/3	
Valeur de p							
MTX à 2 g/m ²	Grade 0	1		2		1	1
	Grade 1	1	1		1	1	
	Grade 2						
	Grade 3						
	Grade 4						
	Total	1/2	1/2	0/2	1/2	1/2	0/2
Valeur de p		0,317		1,000		1,000	
MTX à 3 g/m ²	Grade 0	3	3	5	5	3	5
	Grade 1	1	2			1	1
	Grade 2	1	1				
	Grade 3					1	
	Grade 4				1		
	Total	2/5	3/5	0/5	1/5	2/5	1/5
Valeurs de p		1,000		1,000		1,000	
Total toutes doses		6/10	4/7	2/10	2/7	4/10	1/7
Valeurs de p		0,702		0,864		0,546	

Rapport β 2 microglobuline dans le LCR / β 2 microglobulinémie.

Groupe A (6 disponibles)	Groupe B (3 disponibles)
0,55 / 3,43 / 2,46 / 1,82 / 0,82 / 2,13	2,65 / 0,72 / 2,55

La moyenne des rapports β 2 microglobuline dans le LCR / β 2 microglobulinémie est de 1,87 +/- 1,07 dans le groupe A et de 1,97 +/- 1,09 dans le groupe B.

(test t, Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -189,9 à 168,9 ; t = - 0,138 avec 7 degrés de liberté ; p = 0,894).

Ce rapport n'a donc pas de valeur pronostique pour la réponse au traitement d'entretien.

Traitement.

Dose de méthotrexate.

Dose de MTX	Groupe A	Groupe B
1 g /m ²	3/10	0/7
2 g /m ²	2/10	2/7
3 g /m ²	5/10	5/7

3 patients du groupe A eurent une dose de 1 g de méthotrexate par m², 2 patients de chaque groupe reçurent une dose de 2 g /m² et 5 de chaque groupe une dose de 3 g /m². (p = 0,279, test du Chi-deux).

La dose de méthotrexate ne semble donc pas être un élément pronostique de réponse à la chimiothérapie.

Respect de la programmation du protocole.

1 /10 patients du groupe A et 2 /7 du groupe B eurent un retard dans la réalisation du traitement d'entretien.

- dans le groupe A :

- 1 patiente décide de reporter de quatre semaines la deuxième cure du traitement d'entretien.

- dans le groupe B :

- 1 patient eut un retard de 15 jours entre la première et la deuxième dose de MTX du traitement d'attaque et un retard de sept semaines entre le traitement d'attaque et le traitement d'entretien (toxicité rénale en cours de CA et changement de centre hospitalier référent entre la CA et la CE 1).

- 1 patient eut un retard de quatre jours à la délivrance de la première cure du traitement d'entretien.

Ce qui ne constitue pas un élément pronostique (p = 0,537, test de Fisher exact).

Toxicité du traitement d'attaque sur les autres lignées cellulaires (Tableaux K1 et K2).

Les chiffres correspondent au nombre de patients ayant présenté une toxicité maximale au grade indiqué.

3 patients du groupe A et 0 du groupe B ont reçu une dose de 1 g /m² de MTX, respectivement 2 du groupe A et 2 du groupe B une dose de 2 g /m² et 5 du groupe A et 5 du groupe B une dose de 3 g /m².

Aucun de ces éléments n'a de valeur pronostique.

Réponse au traitement d'attaque.

	Groupe A	Groupe B
Réponse complète	6/10	2/7
Réponse partielle	4/10	3/7
Maladie stable	0/10	2/7

Aucun patient en maladie stable n'eut de traitement chimiothérapique d'entretien. 6 /10 des patients du groupe A et 2 /7 du groupe B étaient en RC post -CA, 4 /10 des patients du groupe A et 3 /7 du groupe B étaient en RP post -CA et respectivement 0 /10 et 2 /7 étaient en MS post -CA. Cet élément n'atteint pas le seuil de significativité statistique ($p = 0,155$, test du Chi-deux).

10 /10 patients du groupe A et 5 /7 du groupe B sont en réponse complète ou partielle suite au traitement d'attaque, la différence n'est pas non plus statistiquement significative ($p = 0,154$, test de Fisher exact).

Sans tenir compte des phénomènes intercurrents (pour l'ensemble des patients traités) :

- La réponse complète au traitement d'attaque comme facteur prédictif de réponse complète au traitement d'entretien a une sensibilité de 46 % , une spécificité de 83 % , une valeur prédictive positive de 67 % et une valeur prédictive négative de 68 %.
- la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque comme facteur prédictif de réponse complète au traitement d'entretien a une sensibilité de 92 % , une spécificité de 61 % , une valeur prédictive positive de 63 % et une valeur prédictive négative de 92 %.

Pour le seul groupe de 19 patients recevant au moins la première cure du traitement d'entretien, les chiffres deviennent respectivement :

- 50 % , 63 % , 67 % , 42 %.
- 92 % , 14 % , 67 % et 50 %.

Toxicité du traitement d'entretien sur les autres lignées cellulaires.

10 patients du groupe A et 7 du groupe B ont respectivement reçu 47 et 31 cures.

- 3 patients du groupe A ont reçu 1 g de MTX par m^2 : 2 ont reçu cinq cures et 1 six.
- 4 patients ont reçu 2 g de MTX par m^2 : 2 du groupe A (5 et 6 cures) et 2 du groupe B (5 et 6 cures).
- 10 patients ont reçu 3 g de MTX par m^2 : 5 du groupe A (1 a reçu deux cures, 2 cinq et 2 six cures) et 5 du groupe B (1 a reçu une cure, 2 cinq et 2 six cures).

Toxicité	Erythrocytaire		Leucocytaire		Plaquettaire		Hépatique	
	Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B	Groupe A	Groupe B
1 g / m^2	1/3		3/3		0/3		2/3	
Valeur de p	Non calculable							
2 g / m^2	1 /2	0/2	1 /2	1 /2	0/2	1 /2	1 /2	1/2
Valeur de p	1,000		1,000		1,000		1,000	
3 g / m^2	2/5	2/5	3/5	4/5	1/5	0/5	4/5	2/5
Valeur de p	0,519		1,000		1,000		1,000	

Faisant abstraction de cette hétérogénéité du nombre de cures la présence d'une toxicité lors d'au moins une cure du traitement d'entretien ne revêt pas de valeur pronostique statistiquement significative (test du Chi-deux).

Critères prédictifs de survie au-delà de cent semaines.

En examinant la courbe de survie globale il semble que les patients survivant au-delà de 100 semaines peuvent être considérés de façon quasiment certaine comme ayant bénéficié d'une réelle efficacité thérapeutique. En considérant ce groupe de patients il nous semble que l'on peut minimiser l'influence de l'insuffisance des moyens, en particulier neuroradiologiques, à établir une réponse incomplète en fin de traitement (l'éventuelle maladie résiduelle n'a pas été masquée

par une réparation de la barrière hémato-encéphalique ou d'autres facteurs, en faisant l'hypothèse que dans ce cas le recul évolutif minimal de 50 semaines après la fin du traitement, même en cas de radiothérapie complémentaire, lui aurait permis de se manifester à nouveau). Nous allons donc rechercher dans ce groupe des facteurs prédictifs de survie (et de réponse à moyen terme au traitement). Bien que diminuant la puissance statistique de nos calculs (par réduction de l'effectif), le fait de ne pas prendre en compte des patients survivant à moins de 100 semaines du fait d'un recul évolutif insuffisant (ce qui induit un déséquilibre en faveur des patients décédés), permet d'espérer augmenter la fiabilité des éventuels éléments discriminants entre les survivants et les morts à 100 semaines. Nous incluons tous les patients décédés même ceux dont le décès n'est pas directement relié à la progression tumorale et dont nous verrons que l'hypothèse de la relation entre les deux événements n'est pas à négliger (embolie pulmonaire ou cause incertaine).

Au moment de la clôture de l'étude de la série, parmi les 32 patients inclus dans la série, 7 survivent au-delà de cent semaines, à 144, 252, 253, 294, 117, 145 et 101 semaines, constituant le groupe C. 17 sont décédés avant la 101^{ème} semaine constituant le groupe D, à 77, 100, 12, 18, 82, 7, 10, 9, 2, 49, 36, 94, 2, 54, 75, 38 semaines et 1 patient avant le début de la CA.

1 est décédée d'une hémorragie intra tumorale à 14+ et 1 d'une embolie pulmonaire à 25+.

6 sont en vie à moins de 100 semaines de recul évolutif, à 85, 40, 82, 59, 42 et 69 semaines.

Cette étude n'est pas strictement limitée à l'effet à long terme de la chimiothérapie sur la survie, car sur les 7 patients ayant dépassé les 101 semaines 2 ont aussi reçu une radiothérapie en complément d'une chimiothérapie d'entretien complète pour l'un et d'une seule cure pour l'autre après une réponse partielle.

Age.

Groupe C	Groupe D
20, 39, 49, 52, 53, 61, 75	30, 41, 45, 47, 49, 51, 51, 54, 60, 61, 65, 65, 66, 69, 76, 76, 77

L'âge moyen est de 49,86 ans +/- 17,23 dans le groupe C et 57,82 ans +/- 13,38 dans le groupe D. Les médianes respectives sont de 60 et 52 ans.

(Test t ; différence : 7,966 ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -5,564 à 21,5 ; t = 1,221 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,235).

L'âge n'est pas un facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines.

Sexe.

3 hommes et 4 femmes composent le groupe A et 4 hommes et 13 femmes composent le groupe B. cet élément n'est pas pronostique (p = 0,374, test de Fisher).

Antécédents.

Antécédents personnels.

Une patiente du groupe D était atteinte d'une thrombocythémie essentielle traitée par hydroxycarbamide.

Antécédents familiaux.

1/7 patient du groupe C et 5/17 du groupe D avaient des antécédents familiaux de néoplasie (dont un seul d'hémopathie). (p = 0,629, test de Fisher exact).

Antécédents récents.

4 /7 patients du groupe C et 2 /17 du groupe D présentaient des **signes d'AEG** (asthénie pour tous, amaigrissement pour 1 dans chaque groupe). Il s'agit d'un élément pronostique ($p = 0,038$, test de Fisher). L'influence du délai entre l'apparition du premier signe d'AEG et le premier examen neuroradiologique ne peut être étudiée du fait du faible effectifs de chaque groupe.

Dans le groupe D seulement 1 /17 patient avait présenté un rhumatisme inflammatoire depuis 1 an rattaché à un syndrome de Sjögren et 1 /17 avait un anticoagulant circulant de type anticardiolipine. ($p = 1,000$, test de Fisher exact). Cet élément n'est pas pronostique ($p = 1,000$, test de Fisher exact).

Le critère « présence de signe d'altération de l'état général » a donc une sensibilité de 57 %, une spécificité de 88 %, une VPP de 67 % et une VPN de 83 % pour prévoir une survie au-delà de 100 semaines.

Influence de la corticothérapie.

Au-delà de 100 semaines

sur 5 patients en survie, 3 avaient une réponse favorable à la corticothérapie pré biopsique et 2 avaient une réponse absente ou défavorable.

Sur 12 patients décédés, respectivement 6 et 6 dans chaque groupe.

Sur 4 patients survivants avec un recul évolutif de moins de 101 semaines, respectivement 1 et 3.

Une réponse favorable à la corticothérapie pré biopsique n'est pas un facteur prédictif de survie au - delà de 100 semaines ($p = 0,561$, test du Chi-deux).

Corticothérapie pré-biopsique	Groupe C	Groupe D
Dose	400, 480, 520	480, 660, 960, 936, 2368, 1592, 480, 1136, 8748, 936
Durée	9, 10, 8	6, 10, 4, 32, 17, 12, 15, 16, 520, 15
Delai sans traitement	6, 37, 0	105, 0, 7, 0, 0, 0, 7, 0, 0

3 /7 patients du groupe A et 10 /17 ont eu une corticothérapie pré-biopsique.

(sans différence, $p = 0,659$, test de Fisher).

Concernant les doses de corticoïdes administrées, en retirant la valeur maxima de 8748 mg, correspondant à un patient traité pendant dix mois par corticostéroïdes pour une uvéite, nettement supérieure aux autres on obtient une dose moyenne dans le groupe D de 1 061 +/- 599,3 mg et dans le groupe C 466,7 +/- 61,1 mg.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -203 à 1391, $t = 1,661$ avec 10 degrés de liberté ; $p = 0,128$).

Sans retirer cette valeur extrême la moyenne de la dose du groupe D est de 1830 +/- 2496 mg.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -1908 à 4634 ; $t = 0,917$ avec 11 degrés de liberté ; $p = 0,379$).

Concernant la durée de la corticothérapie, en enlevant la valeur maxima de 520 jours la moyenne du groupe D est de 14,11 jours +/- 8,09 et celle du groupe C de 9 jours +/- 1.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -15,87 à 5,651 ; $t = -1,058$ avec 10 degrés de liberté ; $p = 0,315$).

En intégrant cette valeur la moyenne du groupe D est de 64,7 +/- 160,2.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -265,6 à 154,2 ; $t = -0,584$ avec 11 degrés de liberté ; $p = 0,571$).

Concernant la durée du délai d'arrêt de la corticothérapie pré-biopsique, la moyenne du groupe C est de 14,33 jours +/- 19,86, celle dans le groupe D de 11,9 jours +/- 10,39, en conservant toutes les valeurs.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -42,32 à 47,19 ; $t = 0,120$ avec 11 degrés de liberté ; $p = 0,907$).

En éliminant la valeur maxima nettement supérieure aux autres la moyenne du groupe D est de 1,556 +/- 3,087.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -1,037 à 26,59 ; $t = 2,061$ avec 10 degrés de liberté ; $p = 0,066$).

Délais pré-thérapeutiques.

Délais	Groupe C	Groupe D
1 ^{er} signe AEG et 1 ^{er} examen neuroradiologique	21, 212, 30,	91, 56
1 ^{er} signe oculaire et 1 ^{er} examen neuroradiologique		182, 303, 139,
1 ^{er} signe neurologique et 1 ^{er} examen neuroradiologique	1, 7, 1, 2, 27, 5, 6	91, 35, 28, 5, 66, 10, 7, 12, 50, 10, 23, 1, 10, 21, 79, 15, 15
1 ^{er} signe AEG et J0 du traitement d'attaque	87, 268, 102,	109, 101,
1 ^{er} signe oculaire et J0 du traitement d'attaque		235, 340, 198,
1 ^{er} signe neurologique et J0 du traitement d'attaque	66, 56, 72, 56, 55, 57, 19	584, 164, 64, 20, 122, 39, 78, 41, 148, 49, 63, 200, 37, 61, 138, 45, 22

Tous les patients des deux groupes ont présenté des signes neurologiques conduisant à un examen neuroradiologique. Cependant certains ont eu d'autres types de signes cliniques (altération de l'état général ou symptômes ophtalmologiques) précédant ces signes neurologiques.

Les signes d'altération de l'état général pré-existent pour 3 /7 patients du groupe C et 2 /17 du groupe D. Le délai moyen précédant le premier examen neuroradiologique est de 87,67 jours +/- 107,8 dans le groupe C et de 73, 5 jours +/- 24,75 dans le groupe D.

(test T ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -244,8 à 273,2 ; t = 0,174 avec 3 degrés de liberté ; p = 0,873).

Le délai moyen entre les signes d'AEG et le J0 du traitement d'attaque est de 152,3 jours +/- 100,5 dans le groupe C et de 105 jours +/- 5,66 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -191,1 à 285,8 ; t = 0,632 avec 3 degrés de liberté ; p = 0,572).

Les signes oculaires ne précèdent le premier examen neuroradiologique que dans le groupe D (3 /17 patients), en moyenne de 208 +/- 85,04 jours (médiane 182 jours). Ils précèdent le J0 du traitement d'attaque en moyenne de 208 +/- 85,04 jours (médiane 139 jours). Il ne s'agit pas d'un élément pronostique (p = 0,530, test de Fisher exact).

Le délai moyen entre l'apparition des signes neurologiques et l'imagerie cérébrale est de 7 jours +/- 9,15 dans le groupe C et de 28,12 jours +/- 27,26 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -43,22 à 0,9827 ; t = -1,982 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,060).

Groupe C	Groupe D
1, 1, 2, 5, 6, 7, 27	1, 5, 7, 10, 10, 10, 12, 15, 21, 23, 28, 35, 50, 66, 79, 91, inconnu pour 1 patient

- 5 patients du groupe C et 2 du groupe D ont un délai de moins de 7 jours et pour respectivement 2 et 15 il est de 7 jours ou plus, cette différence étant statistiquement significative (test de Fisher exact, p = 0,009).

- 6 patients du groupe C et 3 du groupe D ont un délai de moins de 8 jours et pour respectivement 1 et 14 il est de 8 jours ou plus, cette différence étant statistiquement significative (test de Fisher exact, p = 0,004).

Celui entre les signes neurologiques et le J0 du traitement d'attaque est de 54,43 jours +/- 16,88 et de 110,3 jours +/- 133,4 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -162,1 à 50,41 ; t = -1,090 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,287).

En éliminant une valeur de 584 jours (nettement élevée par rapport aux autres) dans le groupe D, la moyenne devient 80,69 jours +/- 55,56 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -71,32 à 18,81 ; t = -1,212 avec 21 degrés de liberté ; p = 0,239).

Tableau L : Influence des éléments neuroradiologiques sur la survie au-delà de 100 semaines.

		Groupe C	Groupe D	p
Lésion unique		2/7	9/17	0,523
Lésions multiples		5/7	8/17	
<i>Lésions uniques hémisphériques</i>	Frontale		5	0,272
	Pariétale		3	0,530
	Temporale		2	1,000
	occipitale		1	1,000
	Non précisée		1	1,000
<i>Lésions multiples hémisphériques</i>	Frontale	2	7	0,590
	Pariétale		5	0,878
	Temporale	1	6	0,641
	occipitale		3	0,791
	Non précisée		1	0,233
<i>Lésions hémisphériques uniques et multiples</i>	Frontale	2	12	0,781
	Pariétale		8	0,748
	Temporale	1	8	0,665
	occipitale		1	0,148
	Non précisée		1	0,148
Atteinte du corps calleux		0/7	4/17	0,422
Atteinte des noyaux gris centraux		4/7	4/17	0,266
Atteinte corticale		1/7	0/17	0,640
Atteinte péri-ventriculaire		4/7	8/17	1,000
Localisations sous tentorielles	Dans le cadre d'une lésion unique	1/2	0/9	0,387
	Dans le cadre d'une lésion multiple	2/5	3/8	0,620
<i>Localisations uniquement sous tentorielles</i>		1	1	0,617
<i>Localisations sus et sous tentorielles</i>		2	3	
<i>Localisations uniquement sus tentorielles</i>		4	13	
Aspect spontané en TDM	Hypodense	0	5	0,060
	Isodense	1	0	
	Hyperdense	1	4	
Prise de contraste en TDM	Oui	5/7	12/17	0,651
	Homogène	4/5	4/12	0,221
	Hétérogène	0/5	3/12	0,593
Aspect spontané en IRM	Hyposignal en T1	0/3	4/7	0,324
	Isosignal en T1	0/3	4/7	0,324
	Hypersignal en T1	0/3	1/7	0,645
	Hyposignal en T2	0/3	1/7	0,645
	Isosignal en T2	1/3	4/7	1,000
	Hypersignal en T2	1/3	7/7	0,121
Prise de contraste en IRM		2/3	4/7	0,673
	Homogène	1	0	0,665
	Hétérogène	0	2	
Œdème	Important	2	4	0,362
	Modéré	3	7	
Effet de masse	Présent	2	11	0,378
	Important	0	7	0,118
	Modéré	2	2	
	absent	5	8	

Eléments neuroradiologiques.

Eléments initiaux (Tableau L).

Alors que tous les patients ont bénéficié d'un TDM, les données IRM (en dehors du nombre et de l'aspect des lésions) sont présentées pour 3 patients du groupe C et 7 du groupe D.

Les résultats sont donnés d'abord pour le groupe C puis pour le groupe D.

Les lésions sont uniques dans 2 /7 et 9 /17, sous tentorielles dans 1 /2 et 0 /9, multiples dans 5 /7 et 8 /17 sous tentorielles dans 2 /5 et 3 /8.

L'atteinte du corps calleux est observée dans 0 /7 et 4 /17, celle des noyaux gris centraux dans 4 /7 et 4 /17, elle est corticale dans 1 /7 et 0 /17.

L'aspect spontané en TDM est hypodense dans 0 /7 et 5 /17, isodense dans 1 /7 et 0 /17, hyperdense dans 1 /7 et 4 /17. La prise de contraste est signalée dans 5 /7 et 12 /17, homogène dans 4 /5 et 4 /12, hétérogène dans 0 /5 et 3 /12.

En IRM l'aspect spontané est :

- en T1 : en hyposignal dans 0 /3 et 4 /7, en isosignal dans 0 /3 et 4 /7 (vérifié), hypersignal dans 0 /3 et 1 /7.

- en T2 : en hyposignal dans 0 /3 et 1 /7, en isosignal dans 1 /3 et 4 /7, en hypersignal dans 1 /3 et 7 /7.

La prise de contraste est rapportée dans 2 /3 et 4 /7, homogène dans 1 /2 et 0 /4, hétérogène dans 0 /2 et 2 /4.

Enfin un œdème est constaté important dans 2 /7 et 4 /17 (les six sous corticothérapie), modéré dans 3 /7 (deux sous corticothérapie) et 7 /17 (tous sous corticothérapie), un effet de masse important dans 0 /7 et 7 /17, modéré dans 2 /7 et 2 /17, absent dans 0 /7 et 8 /17.

La somme des localisations hémisphériques n'est pas identique au nombre de lésions uniques, cela s'explique par le fait que certains comptes rendus font état d'une seule lésion à double localisation, par exemple « pariéto-occipitale ».

Par ailleurs l'absence de survivant au-delà de 100 semaines dans certains groupes doit être relativisée par le fait que ceux-ci contiennent encore des patients survivants à 100 semaines et moins donc pour lesquels le recul reste insuffisant.

Aucun élément n'a de valeur en tant que facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines.

Réponse à la corticothérapie.

	Groupe C	Groupe D
Régression lésionnelle	3/5	7/12
Stabilité lésionnelle	1/5	1/12
Extension lésionnelle	1/5	4/12

2 patients du groupe C et 5 du groupe D n'ont pas eu de corticothérapie ou de contrôle neuroradiologique pré-chimiothérapique. La régression lésionnelle est observée pour 3 /5 patients du groupe C et 7 /12 du groupe D, la stabilité pour respectivement 1 /5 et 1 /12 et l'extension pour 1 /5 et 4 /12. Cette réponse n'est pas un facteur pronostique ($p = 0,732$, test du Chi-deux).

Présentation clinique.

Eléments révélateurs.

Voir le paragraphe « délais pré-thérapeutiques » pour les atteintes de l'état général et ophtalmologiques.

2 /7 patients du groupe C et 1 /17 du groupe D ont présenté une crise comitiale initiale révélatrice. Ce qui n'est pas un élément pronostique ($p = 0,396$, test de Fisher).

Statut de performance.

Groupe C	Groupe D
95, 80, 100, 60, 60, 55, 80	60, 90, 70, 55, 90, 50, 50, 75, 30, 60, 85, 60, 60, 90, 60, 90, 40

La moyenne des indices de Karnofsky est de 75,7 +/- 17,9 dans le groupe C et de 65,6 +/- 18,6 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -27.28 à 7.031 ; $t = -1.224$ avec 22 degrés de liberté ; $p = 0,234$).

1 /7 patient du groupe C et 5 /17 du groupe D sont en dessous du seuil de 60. 6 /7 patients du groupe C et 12 /17 du groupe D ont un indice \geq à 60 et 4 /7 du groupe C et 7 /17 du groupe D ont un indice \geq 70 et 4 /7 et 6 /17 dépassent cette valeur. Ces seuils ne représentant pas des éléments pronostiques (p respectivement égal à 0,629 et 0,659, test de Fisher).

MMS.

Survie à 100 semaines	Décès avant 100 semaines	Survie sans dépasser les 100 semaines
11, 24, 25, 29	20, 22, 28, 30, 30	27

Le MMS ne semble pas être un élément pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,399$, test t de Student).

Cependant, en dehors des troubles de la conscience présent chez deux patients (MMS à 11 et 25), d'autres biais interviennent, une patiente présente une oligophrénie pré-existante (MMS à 11) et une autre (MMS à 20) maîtrise mal la langue française).

Signes cliniques avant le traitement.

Dans chaque groupe les signes cliniques se répartissent de la façon suivante :

- 5 /7 patients du groupe C et 8 /17 du groupe D ont une hypertension intracrânienne.
- respectivement 3 /7 et 3 /17 ont une altération de la conscience.
- 4 /7 et 12 /17 ont des troubles neuropsychiatriques.
- 2 /7 et 3 /17 ont une atteinte des paires crâniennes.
- 6 /7 et 16 /17 une atteinte corticale.
- 3 /7 et 4 /17 une atteinte cérébelleuse.
- 2 /7 et 4 /17 une atteinte oculaire.

Le nombre total de type de signes cliniques présentés par chaque patient est de :

- 1 pour 0 /7 et 0 /17 patients.
- 2 pour 1 /7 et 4 /17.
- 3 pour 1 /7 et 5 /17.
- 4 pour 3 /7 et 4 /17.
- 5 pour 1 /7 et 2 /17.
- 6 pour 0 /7 et 1 /17.
- 7 pour 1 /7 et 1 /17.

Aucun de ces éléments n'a de valeur pronostique.

Signes cliniques	Groupe C	Groupe D	Valeurs de p
Hypertension intra crânienne	5/7	8/17	0,523
Altération de la conscience	3/7	3/17	0,437
Troubles neuropsychiatriques	4/7	12/17	0,874
Atteinte des paires crâniennes	2/7	3/17	0,963
Atteinte corticale autre que comitiale	6/7	16/17	0,892
Atteinte cérébelleuse	3/7	4/17	0,641
Atteinte oculaire	2/7	4/17	0,795
Total pour chacun	0/7	0/17	
	1/7	4/17	0,963
	1/7	5/17	0,795
	3/7	4/17	0,641
	1/7	2/17	0,611
	0/7	1/17	0,640
	1/7	1/17	0,892

Classification anatomopathologique.

Un lymphome de type T atteignait un patient du groupe D.

L'examen anatomopathologique permettait de classer la tumeur de 6 patients sur les 7 du groupe C et 15 sur les 17 du groupe D.

- 1 patient avait un lymphome de type T périphérique dans le groupe D. les autres étaient atteints d'un lymphome de type B.

- 4 /6 des patients du groupe C et 8 /14 du groupe D étaient atteints d'un lymphome de type B centroblastique polymorphe dans la classification de Kiel.

- 1 /6 et 3 /14 d'un lymphome de type centroblastique.

- 1 /6 et 1 /14 d'un lymphome centroblastique centrocytique.

- 1 /14 dans le groupe D était porteur d'un LMNH de type immunoblastique.

- 1 /14 dans le groupe D n'était pas classé dans la classification de Kiel.

- 1 /6 dans le groupe C était atteint d'un LMNH du groupe E dans la classification de la W.F.

- 1 /14 dans le groupe D était atteint d'un LMNH du groupe F dans la classification de la W.F.

- 4 /6 dans le groupe C et 10 /17 dans le groupe D étaient atteints d'un LMNH du groupe G dans la classification de la W.F.

- 1 /6 et 4 /14 d'un LMNH du groupe H dans la classification de la W.F.

Les données du compte rendu anatomopathologique précisait la présence d'une prédominance péri-vasculaire de la prolifération tumorale dans 4 /7 cas du groupe C et 10 /17 du groupe D, celle d'un contingent réactionnel dans respectivement 1 /7 et 2 /17, et celle d'une infiltration tumorale massive dans 2 /7 des cas du groupe C.

		Groupe C	Groupe D	p
Effectif		7	17 (-1 dans la classification de Kiel)	
Lymphome de type T		0	1	0,654
Lymphome de type B classification de Kiel		6	13	
Lymphome de type T		0	1	0,627
Lymphome de type B Classification de la WF		6	14	
Lymphome de type B classification de Kiel	Centroblastique polymorphe	4/6	8/14	1,000
	Centroblastique	1/6	3/14	
	Centroblastique centrocytique	1/6	1/14	
	A grandes cellules immunoblastiques	0/6	1/14	
	Non classé		1/14	
Lymphome de type B Classification de la WF	E	1/6		0,531
	F		1/14	
	G	4/6	9/14	
	H	1/6	4/14	
Lymphome de type non précisé		1/7 (refus de la biopsie)	2/17 (1 prélèvement vitréen et 1 biopsie périphérique)	
Présence de manchons péri-vasculaires		4/7	10/17	0,704
Présence d'un contingent réactionnel		1/7	2/17	0,611
Présence d'une infiltration massive		2/7	0/17	0,136

Aucun de ces éléments n'a de valeur pronostique.

Eléments biologiques.

Taux d'hémoglobine.

Groupe C	Groupe D
13,2 / 14,1 / 13,4 / 13,7 / 13,5 / 13,2 / 13,3	14,1 / 13,9 / 14,7 / 14 / 13,7 / 12,1 / 14,3 / 12,2 / 12 / 14,2 / 13,9 / 11,5 / 13,1 / 13,7 / 11,3 / 12,2 / 13

Le taux d'hémoglobine moyen est de 13,5 g pour 100 ml +/- 0,3 dans le groupe C et de 13,2 +/- 1,1 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,555 à 1,185, t = 0,751 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,461).

Le taux d'hémoglobine n'a pas d'influence statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Taux de leucocytes.

Groupe C	Groupe D
8700, 10900, 4470, 18900, 4900, 8100, 10400	4340, 6600, 8930, 6700, 9300, 9900, 12900, 6400, 7400, 14200, 13700, 7600, 12700, 16900, 10600, 6700, 8400

Les taux moyens de leucocytes sont de 9481 par mm³ +/- 4834 dans le groupe C et de 9 604 +/- 4 834 dans le groupe D.

(test T ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -3471 à 3717 ; t = 0,071 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,944).

Le taux de leucocytes n'a pas d'influence statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Taux de plaquettes.

Groupe C	Groupe D
213, 245, 165, 241, 241, 191, 282	183, 221, 267, 232, 308, 239, 231, 299, 365, 245, 227, 158, 180, 378, 235, 270, 325

Le taux moyen de plaquettes est de 225 400/ mm³ +/- 38 860 dans le groupe C et de 256 600/ mm³ +/- 61 850 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -214 200 à 838 600 ; t = 1,230 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,232).

Le taux de plaquettes n'a pas d'influence statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Vitesse de sédimentation.

La vitesse de sédimentation à la première heure est de 14,2 +/- 7,1 dans le groupe C et 13,9 +/- 11,7 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -11,01 à 10,54 ; t = -0,045 avec 19 degrés de liberté ; p = 0,964).

Vitesse de sédimentation à la première heure		VS à la deuxième heure	
Groupe C	Groupe D	Groupe C	Groupe D
5, 26, 16, 16, 10, 12	5, 8, 10, 6, 20, 8, 4, 37, 14, 2, 16, 8, 32, 8, 34	12, 35, 18, 27	4, 18, 24, 14, 38, 20, 8, 70, 28, 26, 17, 48, 18, 70

La vitesse de sédimentation à la deuxième heure est de 23 +/- 10,1 dans le groupe C et de 28,8 +/- 20,8 dans le groupe D.

(Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -17,3 à 28,87 ; t = 0.531 avec 16 degrés de liberté ; p = 0,602).

En ayant gardé les valeurs extrêmement élevées obtenues chez des patients en post -opératoire. La vitesse de sédimentation à la première ou à la deuxième heure n'ont pas d'influence statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Protéine C réactive.

Groupe C		Groupe D	
Protéine C réactive	Indice de PCR	Protéine C réactive	Indice de PCR
<5 / <5 / <5 / <5 / <5	2 / 2 / 2 / 2 / 2	<5 / <5 / <5 / 6,9 / <5 / 7,5 / 14 / <5 /	2 / 2 / 2 / 4,9 / 2 / 5,5 / 12 /
/ <5 / <5	/ 2	<5 / <5 / <5 / 6,2 / 7 / 78,5	2 / 2 / 2 / 2 / 4,2 / 5 / 76,5

Aucun 0/7 patient du groupe C n'a de PCR ≥ 5 mg / l tandis que 6/17 du groupe D ont une PCR qui dépasse cette valeur.

Ce seuil n'ayant pas de valeur pronostique (p = 0,130, test de Fisher, p = 0,124 par un test du Chi-deux).

La moyenne de l'indice de PCR dans le groupe C est de 2 et de 9,0 +/- 15,3 dans le groupe D en ayant retiré la valeur la plus élevée.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -19,31 à 5,296 ; t = -1,197 avec 18 degrés de liberté ; p = 0,247).

Elle est de de 13,4 +/- 21,9 dans le groupe D en gardant toutes les valeurs disponibles.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -28,96 à 6,227 ; t = -1,352 avec 19 degrés de liberté ; p = 0,192).

Ni le taux de PCR ni la valeur de son indice n'ont d'influence statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Gammopathie monoclonale.

6 /7 patients du groupe C et 9 /13 du groupe D ne présentent pas de gammopathie monoclonale.

Une gammopathie monoclonale est présente chez 2 /13 patients du groupe D ($\lambda 2 \lambda 1$, $\lambda 2 \kappa 2$)

Une gammopathie biclonale est présente chez 1 /7 patients du groupe C ($\gamma 2 \kappa 2$ et $\gamma 2 \lambda 2$) et 1 /13 du groupe D ($\mu 2 \lambda 2$ et $\gamma 2 \lambda 2$).

Une gammopathie quadriclonale est présente chez 1 /13 patients du groupe D (trois clones $\gamma 2 \kappa 2$ et un clone $\gamma 2 \lambda 2$).

La présence d'une gammopathie monoclonale n'est donc pas un facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,787$, test du Chi-deux).

Protéïnorachie.

Groupe C	Groupe D
0,41 / 0,36 / 0,63 / 1,02 / 1,46 / 1 / 0,45	0,38 / 0,88 / 0,64 / 0,31 / 0,39 / 1,4 / 1,57 / 0,64 / 0,44 / 0,61 / 0,57 / 1,28 / 0,77 / 0,25 / 0,88 / 0,62 / 0,28

La protéïnorachie moyenne est de 0,76 +/- 0,41 g /l dans le groupe C et de 0,70 +/- 0,39 g /l dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,31 à 0,43 ; $t = 0,340$ avec 22 degrés de liberté ; $p = 0,737$).

La protéïnorachie n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

6 /7 patients du groupe C et 12 /17 du groupe D ont une protéïnorachie dépassant la valeur normale supérieure de 0,4 g /l, 3 /7 du groupe C et 3 /17 du groupe D ont des valeurs dépassant 1 g /l. Ces seuils n'étant pas des éléments pronostiques ($p = 0,629$ et $0,307$, test de Fisher).

Glycorachie.

Groupe C	Groupe D
0,69 / 0,71 / 0,58 / 0,66 / 0,6 / 0,54 / 0,61	0,63 / 0,84 / 1,08 / 1,09 / 0,94 / 0,67 / 0,63 / 0,71 / 1,13 / 0,61 / 1,03 / 0,6 / 1,41 / 0,85 / 0,54 / 0,63 / 0,57

La glycorachie moyenne est de 0,63 g /l +/- 0,06 dans le groupe C et de 0,84 g /l +/- 0,25 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,41 à -0,01 ; $t = -2,185$ avec 21 degrés de liberté ; $p = 0,040$).

4 /7 patients du groupe C et 13 /17 du groupe D ont une glycorachie dépassant la normale supérieure de 0,6 g /l, et 0 /7 et 3 /17 ont une glycorachie supérieure à 1 g /l. Ce seuil n'est pas un élément pronostique (p respectivement = 0,374 et 0,521, test de Fisher).

La **glycorachie** semble donc être un élément pronostique de survie au-delà de 100 semaines avec un avantage pour les patients ayant un taux faible (sans, cependant, pouvoir déterminer de valeur seuil), cette constatation devant être nuancée par le fait qu'il faudrait tenir compte de la glycémie au moment de la ponction, et d'une éventuelle corticothérapie (facteur de déséquilibre glycémique). Ce dernier élément étant de plus en relation avec la tolérance clinique à la tumeur.

Cytorachie.

Groupe C		Groupe D	
	Index de cellularité		Index de cellularité
11, majorité de polynucléaires	9	<5	2
14, à prédominance lymphocytaire	12	<5	2
<5	2	<5	2
16	14	5	3
63	61	<5	2
47 98 % de lymphocytes	45	95 10 % de lymphocytes 20 % de monocytes 70 % de granulocytes	93
90	88	125 65 % de lymphocyte	123
		<5	2
		<5	2
		<5	2
		<5	2
		8, majorité lymphocytaire	6
		<5	2
		<5	2
		8	6
		9	7
		<5	2

6 / 7 patients du groupe C et 5 / 17 du groupe D ont un nombre de cellules $> 5 / \text{mm}^3$ dans le liquide céphalo-rachidien ($p = 0,023$, test de Fisher). 2 / 7 dans le groupe C et 2 / 17 dans le groupe D ont un nombre de cellules supérieur à $50 / \text{mm}^3$ ($p = 0,552$, test de Fisher). Cet **élément seuil de 5 cellules / mm^3** serait un facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines. Sa sensibilité serait de 86 %, sa spécificité de 71 %, sa VPP de 55 % et sa VPN de 92 %.

L'index de cellularité moyen est de $33 \pm 32,38$ dans le groupe C et de $15,29 \pm 35,33$ dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -49,89 à 14,48 ; $t = -1,141$ avec 22 degrés de liberté ; $p = 0,266$).

Ni la cytorachie ni son index n'ont de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Examen anatomopathologique du LCR.

Groupe C	Groupe D
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
A prédominance lymphocytaire	Absence d'éléments atypique
Majorité de lymphocytes quelques cellules de nature lymphomateuse possible	Absence d'élément atypique
Absence d'élément atypique	Absence d'élément atypique
95 % de lymphocytes	Absence d'élément atypique
	Absence d'élément atypique
	Majorité de lymphocytes, inflammation méningée à caractère lymphocytaire
	Absence d'élément atypique
	Absence d'élément atypique
	Discrète inflammation méningée à caractère lymphohistiocytaire
	Absence d'élément atypique
	Absence d'élément atypique
	Éléments lymphohistiocytaire et quelques éléments atypiques dont le caractère malin reste incertain
	Cellules lymphocytaires
	Absence d'élément atypique

L'examen anatomopathologique du LCR est normal dans 4 /7 cas du groupe C et 13 /17 du groupe D. Il retrouve des cellules lymphomateuses dans 1 /7 cas du groupe C, une méningite lymphocytaire dans 1 /7 cas du groupe C et 4 /17 du groupe D, et dans 1 /17 cas du groupe D des cellules atypiques. Aucun de ces éléments n'a de valeur pronostique (p respectivement égal à 0,651, 0,640, 0,963 et 0,640).

LDH sanguine.

Groupe C	Groupe D
304 / 390 /414 /442 /347 /268 /313	349 / 446 /130 /513 /581 /439 /402 / 384 / 369 / 410 / 318 / 418 / 391 / 348 / 722 / 429 / 522

Le taux sanguin moyen des LDH est de 354 UI /l +/- 63,6 dans le groupe C et de 421,8 +/- 124,3 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -35,62 à 171,3 ; t = 1,360 avec 22 degrés de liberté ; p = 0,188).

Le taux sanguin de LDH n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

La valeur normale maximale (400 UI /l) est dépassée dans 2 /7 cas du groupe C et 11 /17 cas du groupe D, les valeurs supérieures à 500 UI /l sont observées dans 0 /7 du groupe C et 4 /17 du groupe D. Ces éléments n'ayant pas de valeur pronostique (p respectivement égal à 0,182 et 0,283, test de Fisher).

LDH du LCR.

Groupe C	Groupe D
39 / 37 /47 /81 /60 /117	38 / 68 / 41 / 98 / 162 / 166 / 369 / 72 / 30 / 96 / 39

La moyenne des taux de LDH dans le LCR est de 63,5 UI /l +/- 30,8 dans le groupe C et de 107,2 +/- 98,9 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -45,75 à 133,1 ; t = 1,041 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,314).

Le taux de LDH dans le LCR n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

La valeur de 100 UI /l est dépassée dans 1 /6 cas du groupe C et 3 /11 cas du groupe D.

Cet élément est sans valeur pronostique (p = 1,000, test de Fisher).

Rapport LDH dans le LCR / LDH sanguine.

Groupe C	0,128 / 0,095 / 0,114 /0,233 /0,224 /0,374
Groupe D	0,109 / 0,153 /0,08 /0,223 /0,403 /0,432 /1,160 /0,184 /0,086 /0,224

La moyenne du rapport des taux de LDH dans le LCR sur les taux sanguins est de 0,195 +/- 0,105 dans le groupe C et de 0,2845 +/- 0,3151 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -1962 à 3758 ; t = 0,669 avec 15 degrés de liberté ; p = 0,514).

En enlevant la valeur extrêmement supérieure de 1,16 dans le groupe D la moyenne du groupe est de 0,1969 +/- 0,129.

(test-t, intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0,1363 à 0,1319 ; t = -0,036 avec 14 degrés de liberté ; p = 0,972).

Le rapport LDH dans le LCR /LDH sanguine n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

La valeur de 0,3 est dépassée dans 1 /6 du groupe C et 3 /11 cas du groupe D. sans valeur

pronostique ($p = 1,000$, test de Fisher).

La valeur de 0,4 est dépassée dans 0 /6 du groupe C et 3 /11 cas du groupe D.

Cet élément n'a pas non plus valeur pronostique ($p = 0,457$).

$\beta 2$ microglobulinémie.

Groupe C	1,3 / 1,8 / 1,7 / 1,5 / 2,4 / 1,1
Groupe D	2,6 / 1,58 / 2 / 2 / 2,1 / 1,5 / 2,8 / 1,7 / 1,7 / 1,7 / 1,6 / 1,4 / 1,7 / 2,1 / 1,5 / 2,2

La limite supérieure de la $\beta 2$ microglobulinémie (2,4 mg/l) n'est franchie que dans 0 /6 cas du groupe C et 1 /16 cas du groupe D. Ce n'est pas un élément pronostique ($p = 1,000$, test de Fisher exact).

La moyenne des $\beta 2$ microglobulinémies est de 1,6 mg/l +/- 0,46 dans le groupe C et de 1,9 mg/l +/- 0,4 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle Conf. à 95 % de la différence : -0,6672 à 0,1614 ; $t = -1,273$ avec 20 degrés de liberté ; $p = 0,217$).

La $\beta 2$ microglobulinémie n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

$\beta 2$ microglobuline dans le LCR.

Groupe C	3,2 / 2,8 / 1,3 / 1,46 / 5,1 / 2,8
Groupe D	1,8 / 2,9 / 2,4 / 7,4 / 5,2 / 3,4 / 2,5 / 1,3 / 2,8 / 2,6

La moyenne des taux de $\beta 2$ microglobuline dans le LCR est de 2,78 mg/l +/- 1,38 dans le groupe C et de 3,23 mg/l +/- 1,79 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -2,289 à 1,383 ; $t = -0,530$ avec 14 degrés de liberté ; $p = 0,605$).

Le taux de $\beta 2$ microglobuline dans le LCR n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Rapport $\beta 2$ microglobuline dans le LCR / $\beta 2$ microglobulinémie.

Groupe C	2,46 / 0,72 / 0,97 / 2,13 / 2,55
Groupe D	0,69 / 1,45 / 1,2 / 3,52 / 3,47 / 1,21 / 1,79 / 0,77 / 1,87 / 1,18

La moyenne des rapports de $\beta 2$ microglobulinémie sur le taux de $\beta 2$ microglobuline dans le LCR est de 1,77 +/- 0,86 dans le groupe C et de 1,72 +/- 1,01 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -109,3 à 119,5 ; $t = 0,096$ avec 13 degrés de liberté ; $p = 0,925$).

Le rapport $\beta 2$ microglobuline dans le LCR / $\beta 2$ microglobulinémie n'a pas de valeur pronostique statistiquement significative sur la survie au-delà de 100 semaines.

Traitement.

Dose de méthotrexate.

2 patients du groupe C et 6 du groupe D reçoivent une dose de 1 g/m² de méthotrexate, 3 patients du groupe D une dose de méthotrexate de 2 g/m², 5 patients du groupe C et 7 du groupe D une dose de méthotrexate de 3 g/m². 1 patiente du groupe D ne reçoit pas de traitement. Cet élément n'a pas valeur pronostique ($p = 0,343$, test du Chi-deux).

La dose moyenne de méthotrexate dans le groupe C est de 2,429 g/m² +/- 0,9759 et de 2,062 g/m² +/- 0,9287 dans le groupe D.

(test t ; Intervalle de confiance à 95 % de la différence : -0.5221 à 1.254 ; $t = 0.857$ avec 21 degrés de liberté ; $p = 0.401$).

La dose de MTX n'est pas un élément pronostique de survie au-delà de 100 semaines, réserves faites des constatations antérieures sur la relation entre la dose de MTX et l'âge.

Respect de la programmation du protocole.

Les 7 /7 patients du groupe C et 14 /17 patients du groupe D eurent un traitement d'attaque complet. (sans différence statistique, $p = 0,530$, test de Fisher exact).

Les 7 /7 patients du groupe C (dont un n'eut que deux cures) et 4 /17 du groupe D (dont un n'eut que trois cures) eurent un traitement d'entretien selon le protocole étudié. La différence est statistiquement significative ($p = 0,001$, test de Fisher exact), cependant, le protocole n'étant pas appliqué en cas d'échec thérapeutique, la comparaison en terme de résultats du traitement se fait entre deux sous-groupes différents.

3 /7 patients du groupe C et 3 /17 du groupe D ont un retard dans le protocole thérapeutique (pas de différence entre ces deux groupes, $p = 0,307$, test de Fisher exact). Dans le groupe C, il est de 1 semaines pour les trois patients, deux entre le traitement d'attaque et la première cure du traitement d'entretien et un entre la troisième et la quatrième cure d'entretien. Dans le groupe D, il est de 1 semaine entre le traitement d'attaque et la première cure du traitement d'entretien pour un patient, de deux semaines entre la troisième et la quatrième cure et de 1 semaines entre la cinquième et la sixième cure du traitement d'entretien pour un autre patient et de cinq semaines entre le traitement d'attaque et la première cure du traitement d'entretien.

Réponse au traitement d'attaque.

	Groupe C	Groupe D
Réponse complète	2	3
Réponse partielle	5	1
Maladie stable		6
Maladie progressive		4
Traitement incomplet		2
Pas de traitement		1

Après le traitement d'attaque, 2 /7 patients du groupe C et 3 /17 du groupe D étaient en réponse complète, respectivement 5 /7 et 1 /17 étaient en réponse partielle, 6 /17 du groupe D étaient en maladie stable, 4 /17 en maladie progressive, 3 /17 n'eurent pas de traitement d'attaque ou celui-ci fut incomplètement délivré.

La **réponse au traitement d'attaque** est un facteur prédictif de survie au-delà de 100 semaines statistiquement significatif, ($p = 0,010$, test du Chi-deux).

En regroupant les patients en réponse complètes ou partielles (réponse au traitement d'attaque), et ceux en maladies stables ou progressives (absence de réponse), l'existence d'une réponse au traitement d'attaque est un facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,04$, test de Fisher exact). Ce critère ayant une sensibilité et une VPN de 100 %, une spécificité de 71 % et une VPP de 72 %.

Sans tenir compte des éléments intercurrents, la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque comme facteur prédictif d'une réponse complète après avoir reçu quatre cures de chimiothérapie d'entretien pour un patient et les cinq ou six prévues selon le protocole pour les autres, suivi lorsque nécessaire (pour trois patients) d'une RET, a une sensibilité de 94 %, une spécificité de 73 %, une valeur prédictive positive de 79 % et une valeur prédictive négative de 92 %.

Pour le seul groupe de 19 patients recevant au moins la première cure du traitement d'entretien, les chiffres deviennent respectivement :

- 29 %, 60 %, 50 %, et 38 %.
- 78 %, 67 %, 88 % et 50 %.

Réponse au traitement d'entretien.

Parmi les survivants à 100 semaines, 5 patients avaient obtenu une RC suite à la chimiothérapie d'entretien et 2 une RP. Parmi les 4 patients ayant reçu l'ensemble du traitement d'entretien et étant décédés avant la 101^{ème} semaine, 2 étaient en RC suite à la CE, 1 en MS et 1 en MP.

Réponse au traitement d'entretien	Groupe C	Groupe D
RC	5	2
RP	2	
MS		1
MP		1

Le type de réponse au traitement d'entretien ne semble pas avoir de valeur pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,246$, test du Chi-deux).

Il en est de même en rassemblant les patients en RC ou RP (réponse au traitement d'entretien) et ceux en MS ou MP (absence de réponse), avec $p = 0,109$ (test de Fisher exact).

Ceci peut paraître anachronique, cependant on doit garder en mémoire les faibles effectifs de chacun de ces groupes, l'importance des décès d'autres origines que directement tumorale, les difficultés dans la détermination de la réponse, et se garder de conclure définitivement à partir de cette étude.

La réponse complète au traitement d'entretien comme prédictive de survie au-delà de 100 semaines a une sensibilité de 71 %, une spécificité de 94 %, une valeur prédictive positive de 83 % et une valeur prédictive négative de 89 %.

La réponse complète au traitement d'entretien (4 à 6 cures) éventuellement suivi d'une radiothérapie cérébrale (2 patients) comme prédictive de survie au-delà de 100 semaines a une sensibilité de 100 %, une spécificité de 94 %, une VPP de 88 % et une VPN de 100 %.

Toxicité du traitement d'attaque sur les autres lignées cellulaires.

		Toxicité érythrocytaire		Toxicité leucocytaire		Toxicité plaquettaire	
		Groupe C	Groupe D	Groupe C	Groupe D	Groupe C	Groupe D
MTX à 1 g /m ²	Grade 0		3	2	2	2	4
	Grade 1	2	3		3		
	Grade 2						1
	Grade 3						1
	Grade 4				1		
	Total	1/2	3/6	0/2	4/6	0/2	2/6
Valeur de p		1,000		0,429		1,000	
MTX à 2 g /m ²	Grade 0		2		2		2
	Grade 1				1		
	Grade 2		1				
	Grade 3						1
	Grade 4						
	Total	0/0	1/3	0/0	1/3	0/0	1/3
Valeur de p							
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	3	3	4	3	4	7
	Grade 1	2	4	1	1	1/5	
	Grade 2				3		
	Grade 3						
	Grade 4						
	Total	2/5	4/7	1/5	4/7	1/5	0/7
Valeur de p		1,000		0,293		0,417	
Total toutes doses		3/7	8/16	1/7	9/16	1/7	3/16
Valeur de p		1,000		0,089		1,000	

		Toxicité hépatique		Toxicité rénale		Toxicité digestive haute	
		Groupe C	Groupe D	Groupe C	Groupe D	Groupe C	Groupe D
MTX à 1 g /m ²	Grade 0		2	1	6	1	5
	Grade 1		2	1			1
	Grade 2	2	1			1	
	Grade 3		1				
	Grade 4						
	Total	2/2	4/6	1/2	0/6	1/2	1/6
Valeur de p		1,000		0,250		0,250	
MTX à 2 g /m ²	Grade 0		2		2		
	Grade 1				1		2
	Grade 2						1
	Grade 3						
	Grade 4		1				
	Total	0/0	1/3	0/0	1/3	0/0	3/3
Valeur de p							
MTX à 3 g /m ²	Grade 0	3	1	5	7	4	4
	Grade 1	1	3			1	
	Grade 2	1	1				2
	Grade 3		2				1
	Grade 4						
	Total	2/5	6/7	0/5	0/7	1/5	3/7
Valeur de p		0,222				0,576	
Total toutes doses		4/7	11/16	1/7	1/16	2/7	7/16
Valeur de p		0,657		0,526		0,657	

Aucune relation ne peut être mise en évidence entre toxicité et survie au-delà de 100 semaines (test de Fisher exact).

Toxicité du traitement d'entretien sur les autres lignées cellulaires.

Il n'est pas possible de rechercher une éventuelle relation entre la toxicité du traitement d'entretien et la survie au-delà de 100 semaines du fait que la plus grande partie des patients décédés avant cette limite n'ont pas reçu tout ou partie de ce traitement.

Leucoencéphalopathie.

Discuter une éventuelle relation entre l'apparition d'une leucoencéphalopathie et l'efficacité thérapeutique reste très délicat. En effet, l'apparition de celle-ci étant fonction (non géométrique) du temps écoulé depuis la chimiothérapie, il est certain qu'elle va être observée plus facilement chez les survivants et plus encore chez les survivants à long terme. Cependant dans notre série la leucoencéphalopathie apparaît au cours du traitement ou dans un délai de plusieurs mois après celui-ci. De plus, les patients présentant une maladie persistante (non complètement éradiquée) ne peuvent être strictement pris en compte comme ayant une leucoencéphalopathie puisque la tumeur elle-même peut donner des images neuroradiologiques identiques, même l'analyse anatomopathologique ne permet pas toujours de différencier les deux processus pathologiques, la biopsie pouvant être faite à côté d'une tumeur qui, elle, pourrait être la cause des signes observés en clinique ou en imagerie (aucun de nos patients n'a subi de prélèvement biopsique dans ce contexte).

Par ailleurs la leucoencéphalopathie est-elle due à la radiothérapie ou /et à la chimiothérapie. Ou bien existe-t-il une participation de la maladie elle-même, soit par destruction directe des réseaux neuronaux du fait de sa présence, soit peut-être par relarguage de produits contenus dans les lymphocytes tumoraux ou d'autres cellules détruites par le traitement tels que les cytokines, soit encore par défaut de renouvellement cellulaire cérébrale par destruction des cellules péri-épendymaires souches des cellules cérébrales ? La toxicité est-elle ou non en rapport avec l'origine commune des lignées cellulaires neuronales, astrogliales, oligodendrocytaires et lymphoblastiques (lymphocytaires) ?

Facteurs pronostiques de survie.

La recherche des facteurs pronostiques de survie est basée sur deux éléments :

le premier est la confrontation systématique des indices pronostiques établis dans la littérature, même en dehors de tout consensus.

Le second reprend les indices de « p » établis dans le chapitre «critères prédictifs de survie au-delà de 100 semaines. Les éléments pour lesquels une valeur de p est inférieure à 0,250 sont pris en compte comme facteurs pronostiques potentiels de survie et, à la lumière des données, on tente d'établir une limite discriminante.

De plus on étudiera l'impact des éléments ayant été montrés être des facteurs pronostiques de réponse aux chimiothérapies d'attaque et d'entretien (la limite de significativité étant alors 0,050), ainsi que ceux dont la valeur de p est comprise dans l'intervalle]0,05 , 0,10] en cas de données cohérentes, d'effectifs et de fiabilité suffisants.

Lorsque la valeur de p est présentée sans précision il s'agit de celle mise en évidence lors de l'étude de la survie au-delà de 100 semaines.

Nous voyons les limites d'une telle démarche. La valeur de 0,250 pour p est discutable, et il serait nécessaire de reprendre chaque test pour déterminer la valeur de p limite pour un risque bêta donné et commun pour tous les tests. Nous estimons cependant cette valeur de 0,250 suffisamment élevée pour étudier aussi largement que possible les facteurs potentiels de survie. La limite étudiée est établie de manière intuitive à l'examen des valeurs de chaque groupe sans que l'on dispose d'outils mathématiques permettant d'établir la valeur la plus discriminante. Certains facteurs de risque établis dans la littérature ne sont pas mis en évidence dans notre étude des critères prédictifs de survie au-delà de 100 semaines.

Les courbes de survie sont comparées par le test du log-rank.

Survie et sexe.

Dans notre étude le sexe n'était pas mis en évidence comme facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,374$).

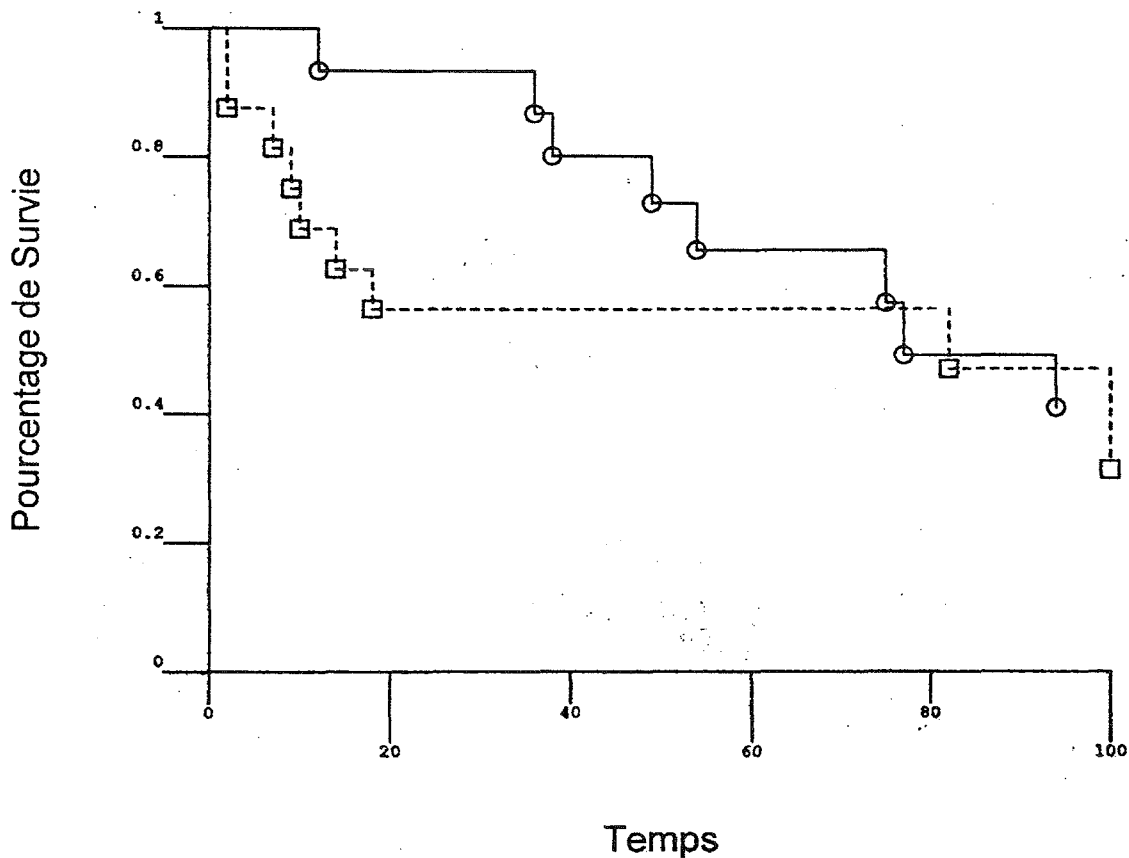
22 femmes et 9 hommes, la survie moyenne est de 64,23 semaines +/- 13,79 (médiane 51,5) dans le groupe des femmes et de 108,2 +/- 30,7 (médiane 82) dans le groupe des hommes, la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,307$, test du log-rank).

Survie et âge.

Dans notre étude l'âge n'était un facteur pronostique potentiel de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,235$).

La comparaison des courbes de survie des groupes constitués des patients de moins de 50, 55, 60, 65 et 70 ans (médianes respectives de survie de 64, 76, 75, 69 et 64 semaines) avec ceux de ces âges et plus (médianes respectives de survie de 54, 42, 33,5, 33,5 et 25 semaines) par le test du log-rank montre que dans notre série aucune différence n'est mise en évidence avec des valeurs de p de respectivement 0,944, 0,749, 0,570, 0,657 et 0,936.

La figure ci-dessous correspond à la limite de 60 ans, la courbe en trait plein aux patients ayant 60 ans ou moins et celle en pointillé aux patients plus âgés.



Survie et antécédents récents d'altération de l'état général.

Cet élément revient à prendre en compte les « signes B » de la présentation clinique des lymphomes systémiques (facteur pronostiques établi dans ce cadre). Dans notre étude la présence d'un signe « B » était en faveur d'une survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,038$).

La survie médiane du groupe de patients présentant des signes d'« AEG » est de 85 semaines, celle du groupe de patients n'en présentant pas est de 56,5 semaines. La différence n'est pas statistiquement significative par le test du log-rank ($p = 0,206$). Le recueil de certains signes généraux dépend de l'état des fonctions supérieures et de la vigilance du patient au moment de l'interrogatoire, ce qui peut induire un biais statistique.

Survie et index de Karnofsky.

Dans l'étude des facteurs prédictifs de survie à 100 semaines p atteignait la valeur de 0,234 en comparant les indices de Karnofsky des deux groupes.

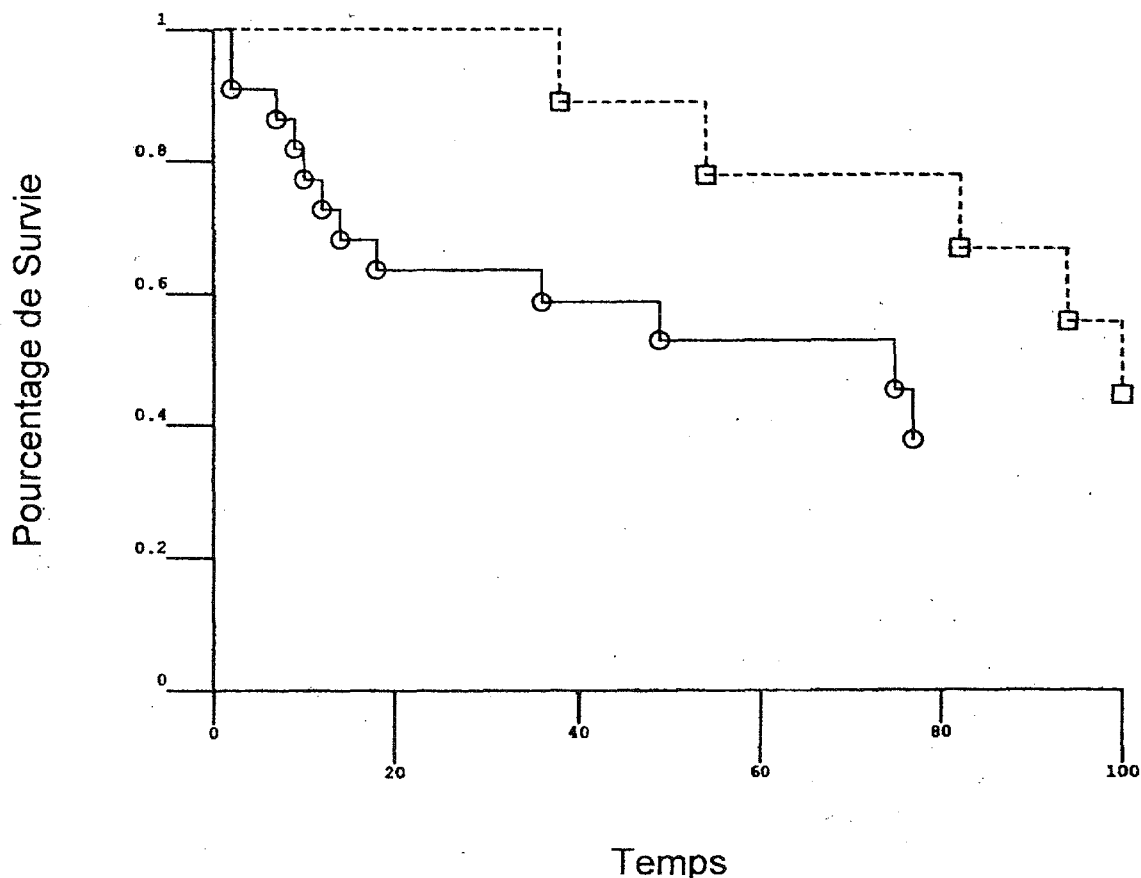
Les comparaisons des courbes de survie en fonction de l'indice de Karnofsky sont faites pour :

- le groupe de (7) patients ayant un IK de moins de 60 (médianes de survie de 18 semaines) avec ceux (24) dont il est de 60 et plus (médianes de survie de 72 semaines).
- celui de ceux (18) ayant un IK de moins de 70 (médianes de survie de 45,5 semaines) avec ceux (13) dont il est de 70 et plus (médianes de survie de 82 semaines).
- celui de ceux (19) ayant un IK de 70 et moins (médianes de survie de 42 semaines) avec ceux (12) dont il est supérieur à 70 (médianes de survie de 88).
- celui de ceux (22) ayant un IK de moins de 80 (médianes de survie de 41 semaines) avec ceux (9) dont il est de 80 ou plus (médianes de survie de 100 semaines).

Ces limites et leur intégration dans l'un des deux groupes comparés dépendent de la répartition

des IK dans l'échantillon étudié, par exemple la deuxième comparaison serait identique à celle comparant les patients ayant un IK de moins de 70 à ceux dont il est de 70 et plus.

Leurs comparaisons par le test du log-rank montrent des valeurs respectives de p de 0,380, 0,672, 0,562 et 0,247 (respectivement 0,588, 0,853, 0,738, et 0,365 avec la correction de Yates). Nous voyons qu'aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence. La plus petite valeur de p étant obtenue pour la comparaison des survies des patients présentant un IK de moins de 80 et celle de ceux dont il est de 80 et plus (représentées par la Figure ci-dessous où la courbe en trait plein correspond à la survie des patients ayant un index de Karnofsky de 80 et plus et celle en pointillé aux patients dont l'index n'atteint pas cette limite).



Survie et présence de signe clinique d'hypertension intracrânienne.

La présence de signe clinique en faveur d'une hypertension intracrânienne est un facteur potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,079$).

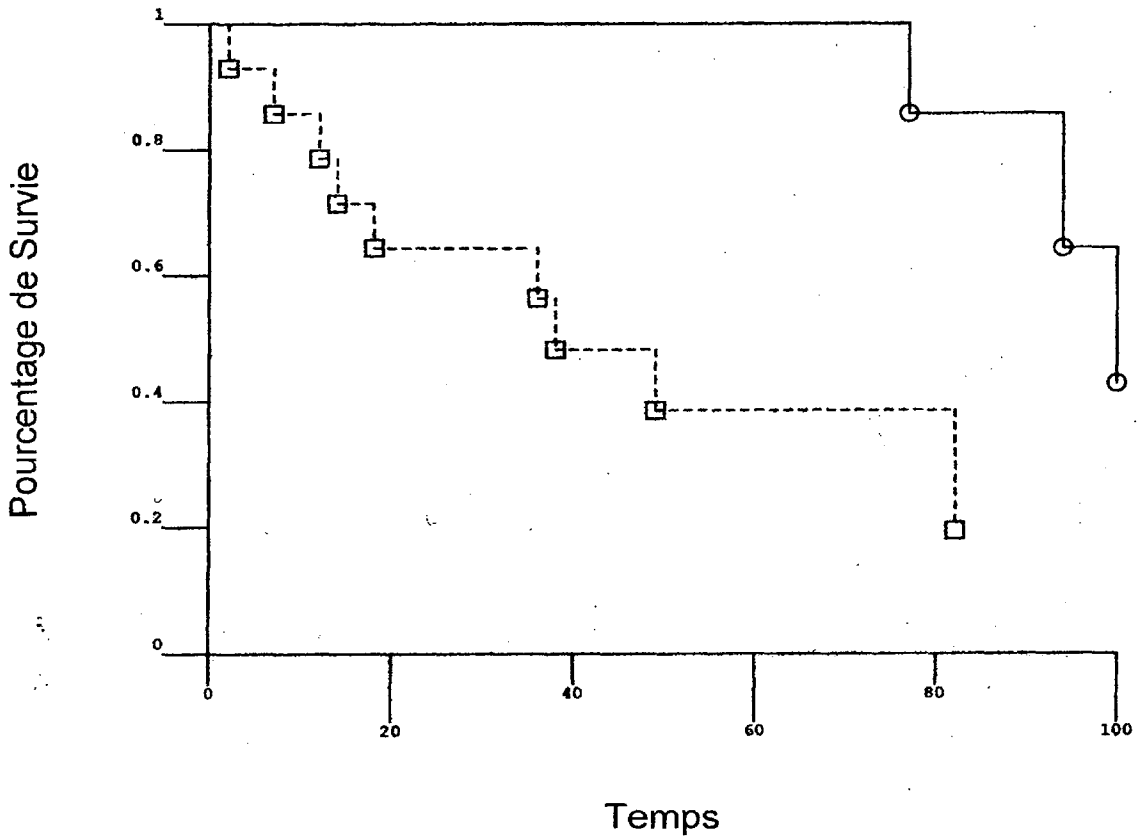
13 patients présentent initialement un ou plusieurs de ces signes, leur médiane de survie est de 85 semaines, celles des 18 patients n'en présentant pas est de 41 semaines. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,309$, Test du Log-rank).

Survie et atteinte oculaire.

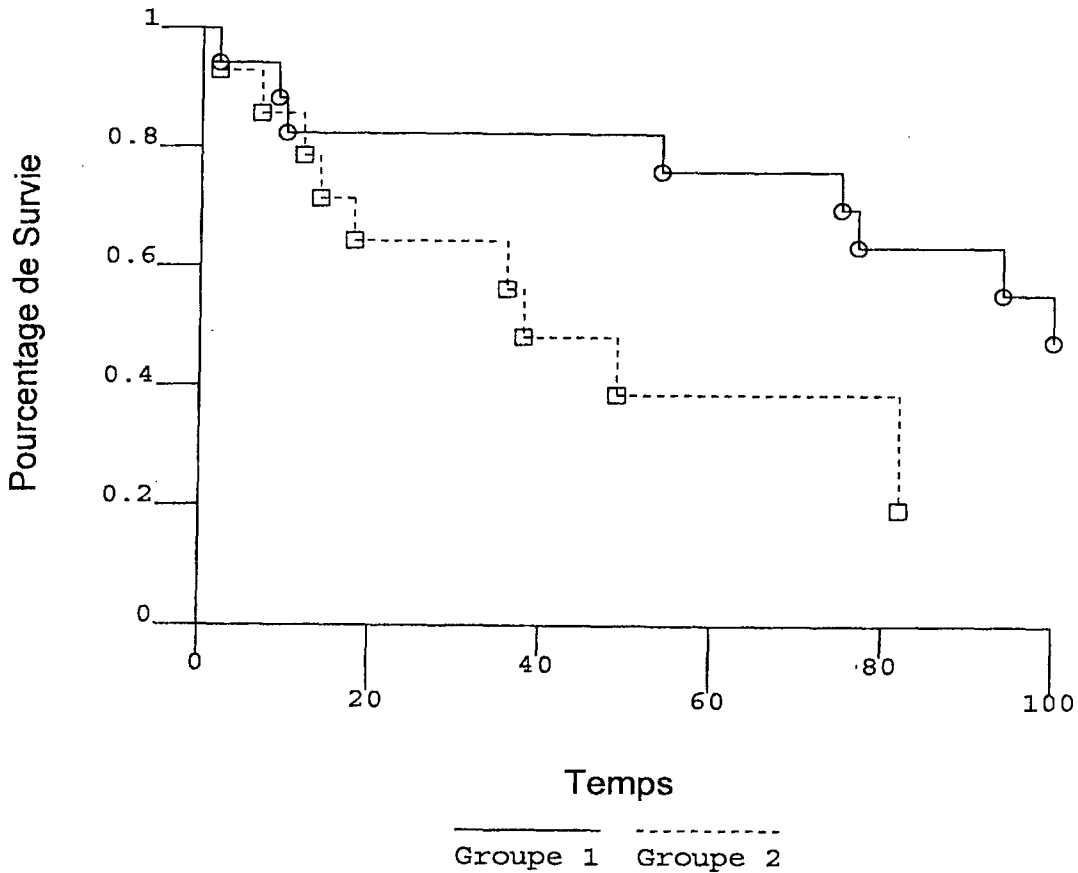
Nous avons vu que l'atteinte oculaire pouvait être un indice de dissémination systémique ultérieure ($p = 0,070$).

6 patients avaient initialement une atteinte oculaire (dont une a refusé la biopsie oculaire comme le prélèvement cérébrale), leur médiane de survie est de 62 semaines, pour 24 patients cette atteinte n'était pas détectée lors du bilan d'admission, leur médiane de survie est de 56,5 semaines (une patiente avait initialement refusé l'examen oculaire. La différence n'est pas significative (test du Log-rank, $p = 0,716$, $p = 0,952$ avec correction de Yates).

Sur la Figure 6 ci-dessous la courbe en trait plein correspond à la survie des patients dont la dose de corticothérapie pré-biopsique est inférieure à 500 mg et celle en pointillé à celle de ceux dont elle est supérieure (sous- groupe ayant reçu une corticothérapie pré- biopsique).



Sur la Figure 7 ci-dessous la courbe en trait plein correspond à la survie des patients dont la dose de corticothérapie pré-biopsique est inférieure à 500 mg et celle en pointillé à celle de ceux dont elle est supérieure (ensemble du groupe).



Chez 2 patients l'examen a décelé, en cours de traitement, une atteinte oculaire, la médiane de survie des 8 patients ayant présenté cette atteinte est de 88 semaines, celle des 22 autres est de 48 semaines, la différence n'est pas significative (test du Log-rank, $p = 0,466$, $p = 0,642$ avec correction de Yates).

Survie et corticothérapie.

Tout d'abord il est nécessaire de remarquer qu'il s'agit d'un sous-groupe pour lequel la corticothérapie était souvent indiquée par l'état clinique (critères différents en fonction des médecins ayant initialement pris le patient en charge).

25 patients recevaient une corticothérapie pré-biopsique et 6 n'en recevaient pas. Les médianes de survie sont respectivement de 51,5 et 97 semaines. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,776$ et $0,982$ avec la correction de Yates, test du log-rank).

Parmi ces patients, 3 ont eu un report de la biopsie cérébrale du fait de l'impossibilité de réaliser ce geste à cause d'une régression tumorale trop importante, pour un autre patient la première biopsie n'était pas contributive et le geste a dû être réitéré (les retards étant évalués à 31, 56, 63 et 105 jours). La médiane de survie de ce groupe est de 68 semaines alors qu'elle est de 59 semaines pour les autres patients, cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,698$, test du Log-rank).

Nous avons vu l'incidence de la corticothérapie pré-biopsique, celle-ci est-elle liée à ce traitement et donc à l'effet de ces molécules, ou bien l'est-elle à l'état du patient ? . Nous allons étudier deux éléments potentiels de survie :

- la dose totale de corticothérapie avec une limite de 500 mg.
- la durée d'arrêt de ce traitement avec une limite de 0 jours. Ce qui revient à étudier l'éventualité de l'arrêt de la corticothérapie avant la biopsie.

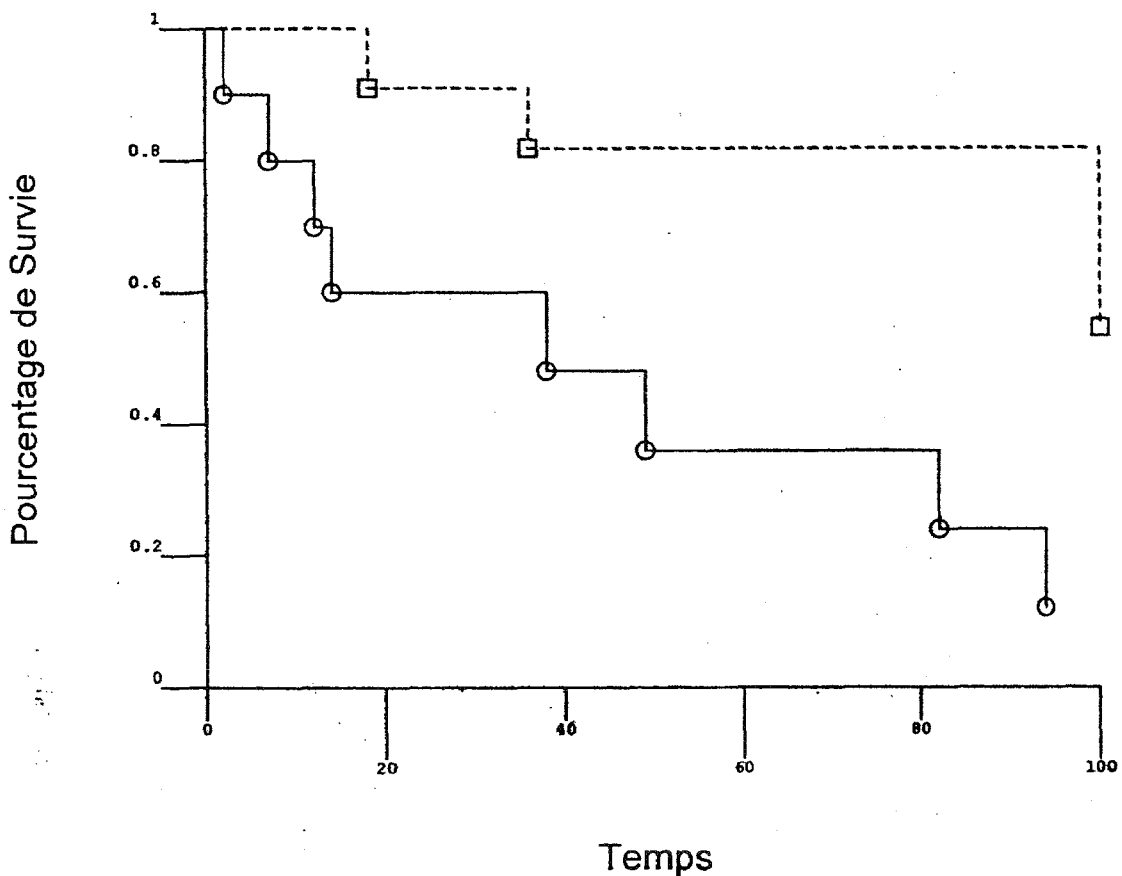
Survie et dose de corticoïdes reçue avant la biopsie.

La médiane de survie du groupe de 11 patients dont la **dose totale de corticoïdes est inférieure à 500 mg** est de 89,5 semaines (Figure 6 page ci-contre, courbe en trait plein) alors que celle du groupe de 14 dont la dose totale est de 500 mg ou supérieure est de 37 semaines (courbe en pointillé), la différence étant significative ($p = 0,023$, test du log-rank).

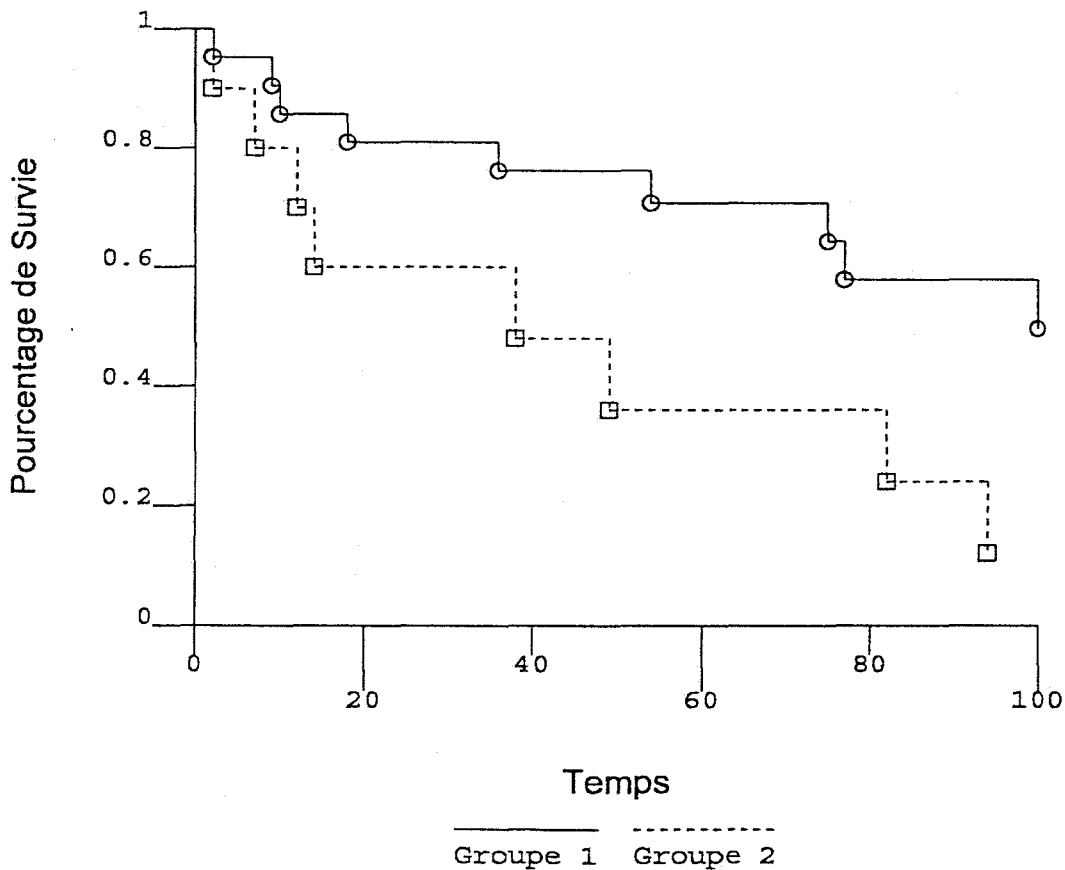
En intégrant dans le groupe de patients dont la dose totale de corticothérapie pré-biopsique est inférieure à 500 mg ceux ne recevant pas de corticoïdes 17 patients reçoivent moins de 500 mg (courbe en trait plein), en comparant la survie moyenne de ce groupe à celle des 14 en ayant reçu 500 mg plus, les médianes de survie respectives sont 85 et 37 semaines, la différence approche la significativité statistique ($p = 0,054$, test du log-rank) (Figure 7 page ci-contre).

Survie et arrêt de la corticothérapie avant la biopsie.

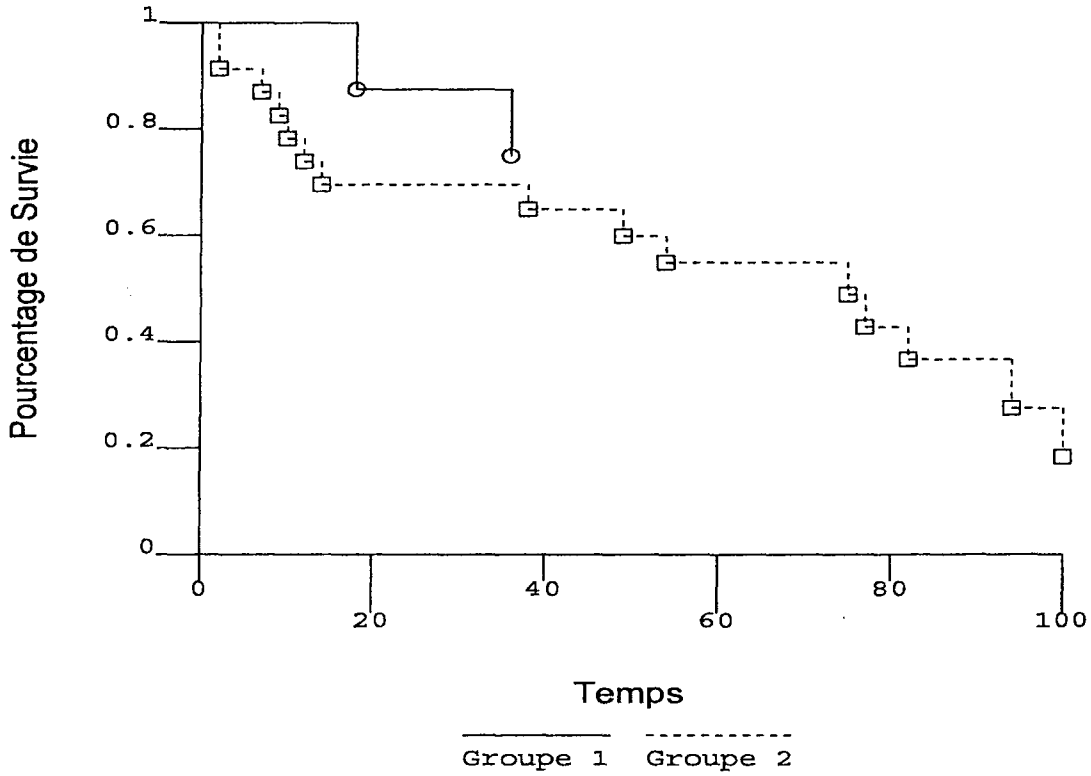
La médiane de survie du groupe de 10 pour lesquels la **corticothérapie pré - biopsique n'a pas été arrêtée** est de 31,5 semaines (courbe en trait plein) et de 64 dans le groupe de 12 pour lesquels celui-ci a pu l'être (courbe en pointillé). La différence étant statistiquement significative ($p = 0,016$, test du log-rank).



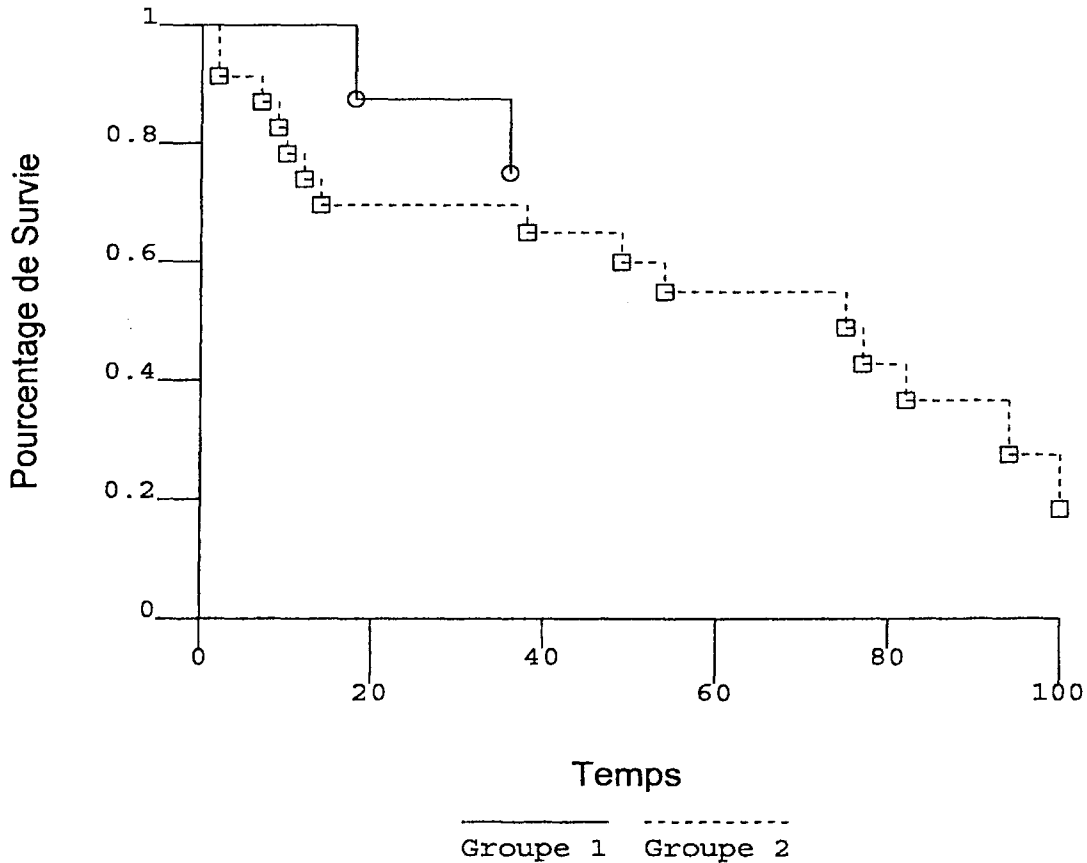
En intégrant dans le groupe de patients dont la corticothérapie a pu être arrêtée avant la biopsie ceux n'en ayant pas reçu, le groupe comporte 21 patients dont la durée médiane de survie est de 75 semaines (courbe en trait plein), la différence entre les deux groupes restant statistiquement significative ($p = 0,036$, test du log-rank). Cela est représenté par la figure suivante.



Sur la Figure 8 : comparaison des courbes de survie des patients dont le délai entre l'apparition du (des) signe (s) neurologique (s) est inférieur à 7 jours à celle de ceux dont il l'égal ou le dépasse.

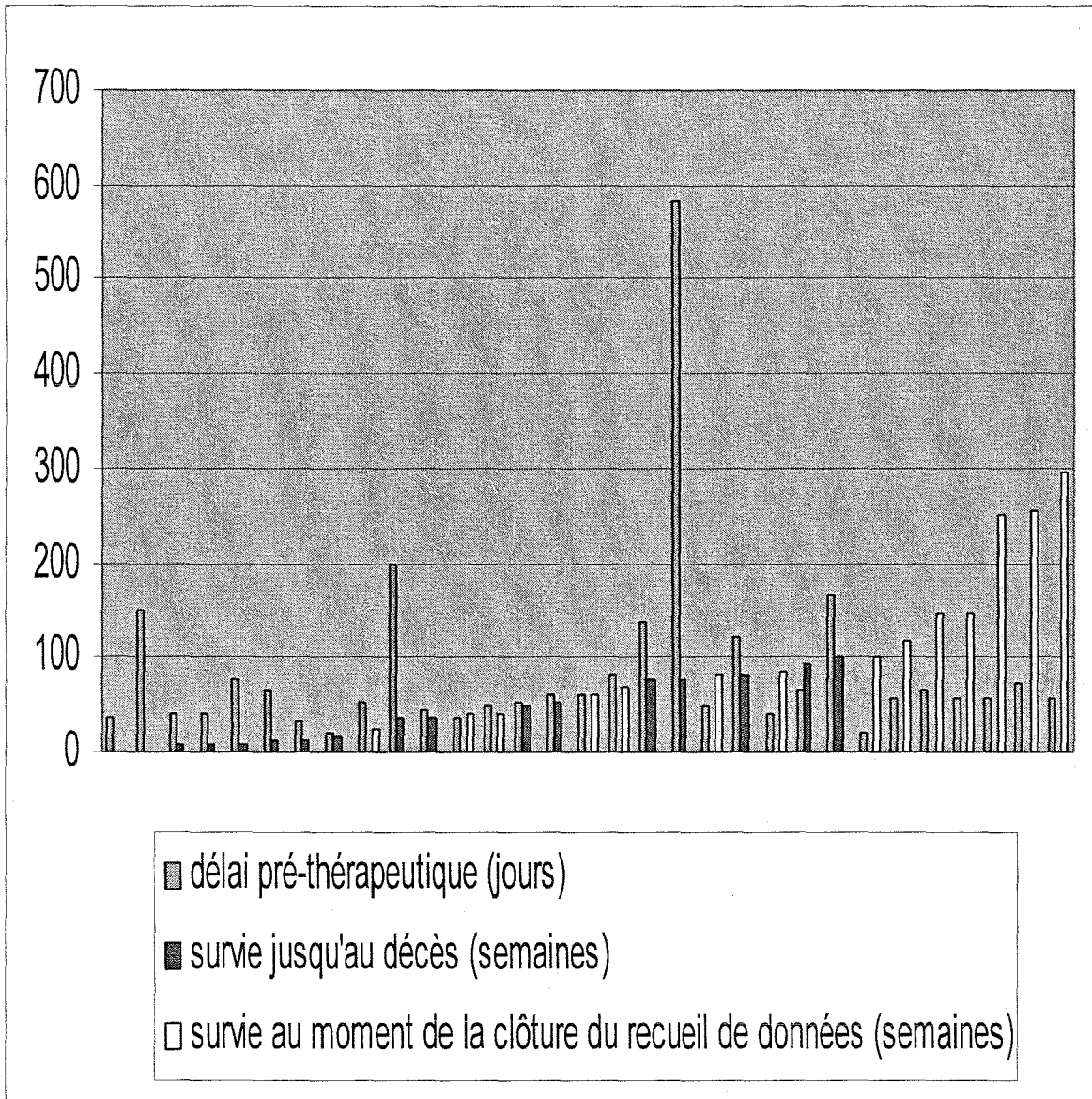


Sur la Figure 9 : comparaison des courbes de survie des patients dont le délai entre l'apparition du (des) signe (s) neurologique (s) est inférieur à 8 jours à celle de ceux dont il l'égal ou le dépasse.



Survie et délais pré-thérapeutiques.

La figure ci-dessous illustre la relation entre délais pré-thérapeutiques (en jours) et survie (en semaines).



Deux éléments sont étudiés :

- le délai entre l'apparition de signes neurologiques et le premier examen neuroradiologique (reflet de l'évolutivité de la tumeur ?). Celui-ci est un facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,06$).

- le délai entre le moment d'apparition du premier signe neurologique et le J0 de la CA. Celui-ci étant un facteur pronostique potentiel de survie au-delà de 100 semaines après élimination d'une valeur extrêmement supérieure aux autres ($p = 0,239$).

Nous avons préalablement observé que les valeurs limites de 7 ou de 8 jours du délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique avaient une valeur prédictive de survie au-delà de 100 semaines.

Les patients ayant un **délai entre le premier signe neurologique et l'examen neuroradiologique initial de moins de 7 jours** ont une médiane de survie de 122,5 semaines, ceux dont il est de 7 jours ou plus ont une médiane de survie de 54 semaines. La différence est statistiquement significative ($p = 0,044$, test du Log-rank). (représenté par la figure 8).

Les patients ayant un **décal entre le premier signe neurologique et l'examen neuroradiologique initial de moins de 8 jours** ont une médiane de survie de 144 semaines, ceux dont il est de 8 jours ou plus ont une médiane de survie de 51,5 semaines. La différence est statistiquement significative ($p = 0,013$, test du Log-rank). (représenté par la figure 9).

Dans le cas où la limite est de 7 jours, les délais entre le premier examen neuroradiologique vont de 13 à 71 jours pour le groupe ayant un délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique (41,38 +/- 22,32) et de 9 à 139 jours (49,43 +/- 29,01), la différence n'est pas statistiquement significative (test t de Student, $p = 0,486$).

Les chiffres des extrêmes restent identiques pour le cas où la limite est de 8 jours, les moyennes deviennent respectivement 42,22 +/- 21,03 et 49,45 +/- 29,77, là encore ces chiffres ne sont pas statistiquement différents ($p = 0,518$, test t de Student).

En fait nous avons retiré le délai le plus long du second groupe (493) manifestation plus grande que pour les autres patients. Si les résultats statistiques sont modifiés, la conclusion reste la même.

La médiane de survie du groupe de 18 patients dont le délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique est de moins de 20 jours est de 47 semaines, celle des 13 patients dont cet intervalle est de 25 jours ou plus est de 69 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,496$, test du log-rank).

La médiane de survie du groupe de 6 patients dont le délai entre le premier signe neurologique et le J0 de la CA est de moins de 40 jours (délai correspondant aux limites de 7 ou 8 jours entre l'apparition des signes neurologiques et le premier examen neuroradiologique augmenté des moyennes des délais intermédiaires jusqu'au J0 de la CA) est de 16 semaines, celle des 25 patients dont cet intervalle est de 40 jours ou plus est de 75 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,144$, test du log-rank, $p = 0,278$ avec la correction de Yates).

La médiane de survie du groupe de 18 patients dont le délai entre le premier signe neurologique et le J0 de la CA est de moins de 60 jours est de 45,5 semaines, celle des 13 patients dont cet intervalle est de 60 jours ou plus est de 75 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,215$, test du log-rank).

Cette limite semblait la plus discriminante à l'examen des données.

Survie et éléments neuroradiologiques.

Survie et nombre de lésions.

Le nombre de lésions n'avait pas d'influence sur la survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,523$).

La comparaison des survies des 17 patients ayant une seule lésion à celles des 14 patients en ayant plusieurs par le test du log-rank ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (médianes de survie respectives de 43,5 et 77 semaines, $p = 0,603$).

Survie et atteinte périventriculaire.

La comparaison des survies des patients présentant une localisation périventriculaire (et leptoméningée pour deux) à celles des autres patients ne montre pas de différence statistiquement significative ($p = 0,630$, $0,980$ après correction de Yates, test du log-rank).

Survie et atteinte du corps calleux.

8 patients présentent une atteinte du corps calleux leur médiane de survie est de 56,5 semaines, celle de ceux n'en présentant pas est de 69 semaines. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,845$, $p = 0,917$ après correction de Yates, test du log-rank).

Survie et atteinte des noyaux gris centraux.

8 patients présentent une atteinte des noyaux gris centraux, la médiane de survie du groupe est 88 semaines, en l'absence d'une telle atteinte elle est de 54 semaines. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,850$, test du log-rank).

Survie et aspect lésionnel spontané en TDM.

L'aspect lésionnel spontané est un facteur potentiel de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,060$)

Survie et aspect lésionnel spontanément hypodense en TDM.

L'aspect lésionnel spontanément hypodense en TDM est un facteur potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,063$). Les lésions de 9 patients présentent initialement cet aspect, leur médiane de survie est de 56,5 semaines, elle est de 38 semaines pour les 11 dont cet aspect diffère. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,853$, test du Log-rank).

Survie et aspect lésionnel spontanément hyperdense en TDM.

L'aspect lésionnel spontanément hyperdense en TDM est un facteur potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,063$). 9 patients présentent initialement cet aspect, leur médiane de survie est de 38 semaines, elle est de 56,5 semaines pour les 11 dont cet aspect diffère. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,960$, test du Log-rank).

Survie et prise de contraste en tomodensitométrie.

Le caractère homogène de la prise de contraste en tomodensitométrie est un facteur pronostique potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,087$).

Le caractère homogène de la prise de contraste en TDM est relaté pour 12 patients dont la médiane de survie est de 45,5 semaines et le caractère inhomogène est précisé pour 8 patients dont la médiane de survie est de 57 semaines. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,207$, test du log-rank).

Survie et présence d'un isosignal spontané en T2.

La présence d'un isosignal en T2 est un facteur pronostique potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,095$).

5 patients ont une lésion présentant cet aspect, leur médiane de survie est de 42 semaines, tandis qu'elle est de 56,5 semaines pour les 13 patients dont il diffère. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,305$, test du Log-rank, $p = 0,554$ avec la correction de Yates).

Survie et présence d'un hypersignal spontané en T2.

La présence d'un hypersignal en T2 est un facteur pronostique potentiel de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,121$).

La médiane de survie du groupe de 7 patients dont le compte rendu neuroradiologique relate la présence d'un hypersignal en T2 est de 48 semaines, celle du groupe de 6 dont le compte rendu neuroradiologique relate celle d'un iso ou d'un hyposignal ou d'un aspect hétérogène en T2 est de 94 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,580$).

Survie et présence d'un effet de masse modéré.

La présence d'un effet de masse modéré est un facteur de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,010$). 6 patients présentent cette caractéristique, la médiane de survie du groupe est de 45,5 semaines, celle des 10 patients n'ayant pas d'effet de masse ou en ayant un de plus grande importance que « modéré » est de 39 semaines, la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,727$, test du log-rank).

Survie et données anatomopathologiques.

Les tableaux et les calculs statistiques attendant ne montrent pas de différence statistiquement significative de la survie entre les deux groupes ayant les plus grands effectifs de patients, dans les deux classifications utilisées dans ce travail.

Les données ne permettent pas d'établir une relation entre sous-type histologique dans les classifications de Kiel ou de la FIUC et survie.

Dans la classification de Kiel.

Sous-type histologique	Nombre de patients	Durées de survie	Moyenne	Ecart type	Médiane	Extrêmes
Centroblastique polymorphe	15	7, 9, 10, 12, 18, 36, 40+, 42+, 49, 69+, 82, 117+, 145+, 253+, 294+	78,87	89,08	42	7-294
Centroblastique	6 dont une patiente décédée avant le début de la CA	2, 14, (25+), 94, 144+	55,8	60,89	25	2-144
Centroblastique centrocytique	2	2, 252+	127	176,8	127	2-252
Immunoblastique	1	77	77			
A cellules T	2	54, 85+	69,5	21,9	69,5	

Selon le test t de Student, la différence entre les deux premiers groupes est de 23,07 pour les moyennes, 27,23 pour l'écart type, l'intervalle de confiance à 95 % est de -67,68 à 113,8, la valeur de p est de 0,600.

La comparaison des courbes de survie des groupes centroblastique polymorphe et centroblastique par le test du log-rank ne montre pas de différence de survie ($p = 0,661$). Ces deux groupes sont les seuls à posséder un effectif suffisant pour les comparer.

Dans la FIUC.

Selon le test t de Student, la différence des moyennes est de 28,57, l'écart type de 35,03, l'intervalle de confiance à 95 % est de -44,51 à 101,7 et la valeur de p est de 0,424.

La comparaison des courbes de survie des groupes G et H par le test du log-rank ne montre pas de différence de survie ($p = 0,734$, 0,961 après correction de Yates). Ces deux groupes sont les seuls à posséder un effectif suffisant pour les comparer.

Sous-type histologique	Nombre de patients	Durées de survie	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Extrêmes
G	15 dont une patiente décédée avant la CA	2, 9, 10, 14, 18, (25+), 38, 49, 82, 94, 117+, 144+, 253+, 294+	82,1	92,5	43,5	2-294
H	8	7, 12, 36, 40+, 42+, 69+, 77, 145+	53,5	44,2	41	7-145
E	1	252+				
F	1	2				
A cellules T	2	54, 85+	69,5	21,9	69,5	

Caractère massif de l'infiltration tumorale.

La description d'une infiltration massive du parenchyme cérébral par les cellules tumorales est un élément pronostique potentiel de survie à 100 semaines ($p = 0,136$).

Les 8 patients pour lesquels cet élément est décrit ont une survie médiane de 27 semaines, ceux pour lesquels ce caractère n'est pas précisé ou est autre que massif est de 69 semaines. Il n'existe pas de différence entre les survies des deux groupes ($p = 0,853$, test du log-rank).

Survie et éléments biologiques sanguins.

Survie et taux de plaquettes.

Le taux de plaquettes est un facteur pronostique potentiel de survie au-delà de 100 semaines. ($p = 0,232$).

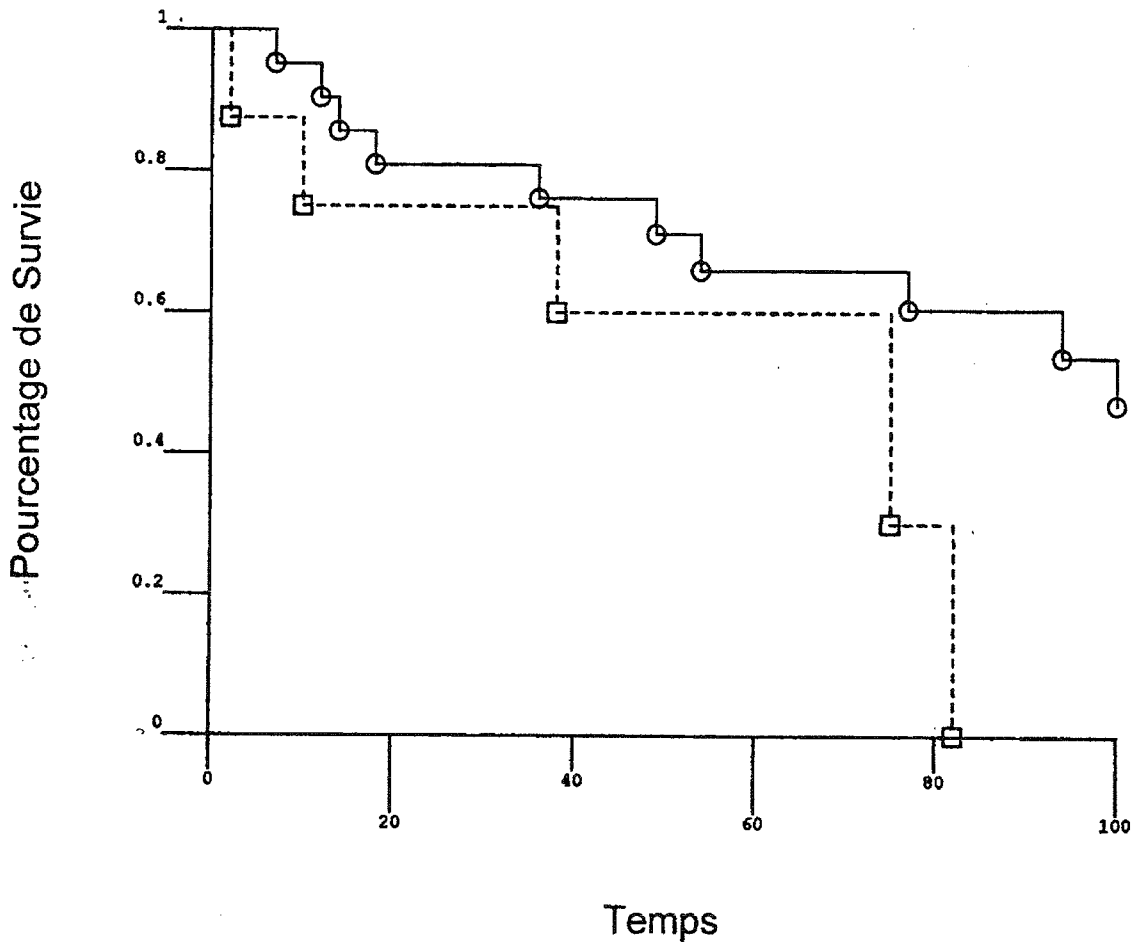
La médiane de survie des 20 patients dont le taux de plaquettes est de moins de 250 000 /mm³ est de 76 semaines, celle des 11 dont le taux dépasse cette limite est de 42 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,585$, test du log-rank).

Survie et Protéine C réactive.

La valeur de la PCR est un facteur pronostique potentiel de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,130$).

La médiane de survie du groupe de 22 patients dont la PCR est < 5 mg/l est de 83,5 semaines (courbe en trait plein), celle du groupe de 7 dont la PCR égal ou dépasse cette valeur est de 38 semaines (courbe en pointillé), la différence est statistiquement significative ($p = 0,048$, test du Log-rank). La PCR < 5 mg/l est donc un élément statistiquement significatif de survie.

Influence de la PCR sur la survie :



Survie et $\beta 2$ microglobulinémie.

La médiane de survie des 28 patients dont la $\beta 2$ microglobulinémie initiale est de 2,4 mg/l (valeur normale supérieure) ou moins est de 56,5 semaines et celle des 3 dont les valeurs dépassent cette limite de 100. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,720$).

Survie et taux sérique de LDH.

La survie des 17 patients dont le taux sérique initial de LDH est de 400 UI/l ou moins (médianes de survie de 77 semaines) n'est pas statistiquement différente de celle des 54 patients dont le taux dépasse cette valeur (médianes de survie de 54 semaines) ($p = 0,404$, test du log-rank).

Survie et données du LCR.

Survie et glycorachie.

La glycorachie est un facteur pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,040$).

La médiane de survie des 17 patients dont la glycorachie est inférieure à 0,7 g/l est de 76 semaines et celle des 15 patients dont elle égale ou dépasse cette limite est de 45,5 semaines, sans différence statistiquement significative ($p = 0,226$, test du log-rank).

Survie et protéinorachie.

La survie des 12 patients dont la protéinorachie initiale est de 0,6 g/l ou moins (médianes de survie de 83,5 semaines) n'est pas statistiquement différente de celle des 19 patients dont le taux dépasse cette valeur (médianes de survie de 42 semaines) ($p = 0,648$, test du log-rank).

Survie et cytorachie.

La cytorachie est un indice pronostique de survie au-delà de 100 semaines ($p = 0,023$).

La médiane de survie des 16 patients ayant moins de 5 cellules /mm³ dans le LCR est de 51,5 semaines, celle des 15 qui ont 5 cellules / mm³ ou plus est de 75 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,117$, test du log-rank).

Survie et présence de cellules lymphomateuses ou atypiques dans le LCR.

Nous avons vu préalablement qu'une méningite lymphomateuse survenant en cours de traitement pouvait être un élément indicateur d'une dissémination systémique ultérieure ($p = 0,070$).

La présence de cellules décrites par l'anatomopathologiste comme lymphomateuses ou atypiques est initialement observée chez 4 patients, la survie dans ce groupe (médiane de 78,5 semaines) n'est pas statistiquement différente de celle du groupe des autres patients (médiane de 49 semaines) ($p = 0,243$, $p = 0,402$ après correction de Yates).

La présence de cellules décrites par l'anatomopathologiste comme lymphomateuses ou atypiques est initialement observée chez 4 patients et en cours de traitement chez 2, la survie dans ce groupe (médiane de 72 semaines) n'est pas statistiquement différente de celle du groupe des autres patients (médiane de 54 semaines) ($p = 0,367$, $p = 0,549$ après correction de Yates).

Survie et présence de cellules lymphomateuses ou atypiques dans le LCR ou d'une inflammation méningée à caractère lymphocytaire ou lympho-histiocytaire.

La présence de cellules décrites par l'anatomopathologiste comme lymphomateuses ou atypiques ainsi que celle d'une inflammation méningée à caractère lymphocytaire ou lympho-histiocytaire est observée chez 11 patients, la survie dans ce groupe (médiane de 69 semaines) n'est pas statistiquement différente de celle du groupe des autres patients (médiane de survie de 45,5 semaines) ($p = 0,532$).

Survie et rapport LDH dans le LCR et taux de LDH plasmatique.

Les patients dont le rapport entre les taux de LDH dans le lcr et de LDH plasmatique était supérieur à 0,3 étaient plus souvent en échec thérapeutique après la chimiothérapie d'entretien ($p = 0,044$). Le groupe des patients dont ce rapport est inférieur à 0,3 a une médiane de survie de 59 semaines, celui dont le rapport égal ou dépasse cette valeur de 53,5 semaines. La différence n'est pas significative ($p = 0,820$).

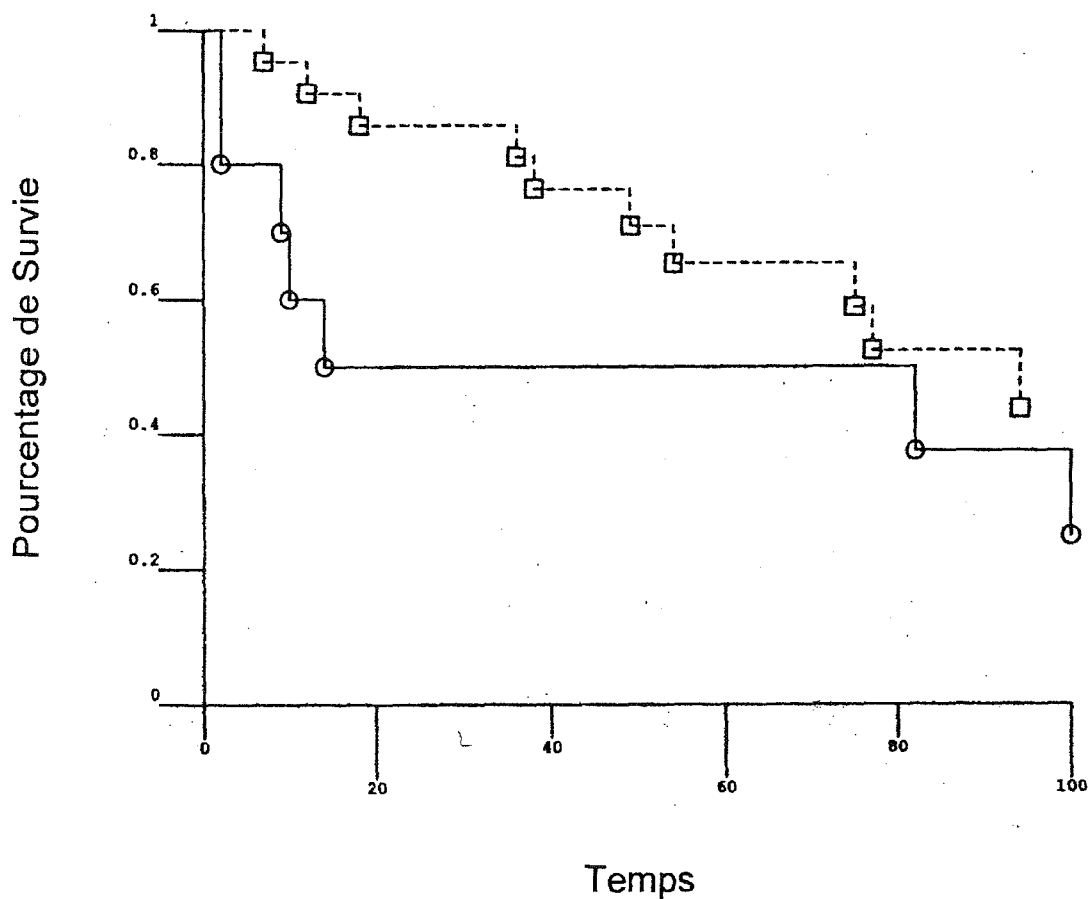
Survie et traitement.

Survie en fonction de la dose de méthotrexate.

Ces données doivent prendre en compte que la dose de MTX est partiellement déterminée par l'âge.

1 g /m² versus 2 et 3 g /m².

La médiane de survie du groupe de 10 patients recevant 1 g/m² de MTX (courbe en trait plein) est de 19,5 semaines et celle du groupe de 21 patients recevant 2 ou 3 g/m² de MTX (courbe en pointillé) est de 94 semaines. Les survies des deux groupes ne sont cependant pas statistiquement différentes ($p = 0,188$, test du log-rank).



1 et 2 g /m² versus 3 g /m².

La médiane de survie du groupe de 16 patients recevant 1 ou 2 g/m² de MTX est de 47 semaines et celle du groupe de 15 patients recevant 3 g/m² de MTX est de 59 semaines. Les survies des deux groupes ne sont cependant pas statistiquement différentes ($p = 0,240$, test du log-rank).

1 g /m² versus 2 g /m².

La médiane de survie du groupe de 10 patients recevant 1 g/m² de MTX est de 19,5 semaines et celle du groupe de 6 patients recevant 2 g/m² de MTX est de 73 semaines. Les survies des deux groupes ne sont cependant pas statistiquement différentes ($p = 0,633$, test du log-rank).

Figure 10 : Comparaison des courbes survie des patients obtenant une réponse complète au traitement d'attaque (en trait plein) à celle de ceux en obtenant une différente (en pointillé).

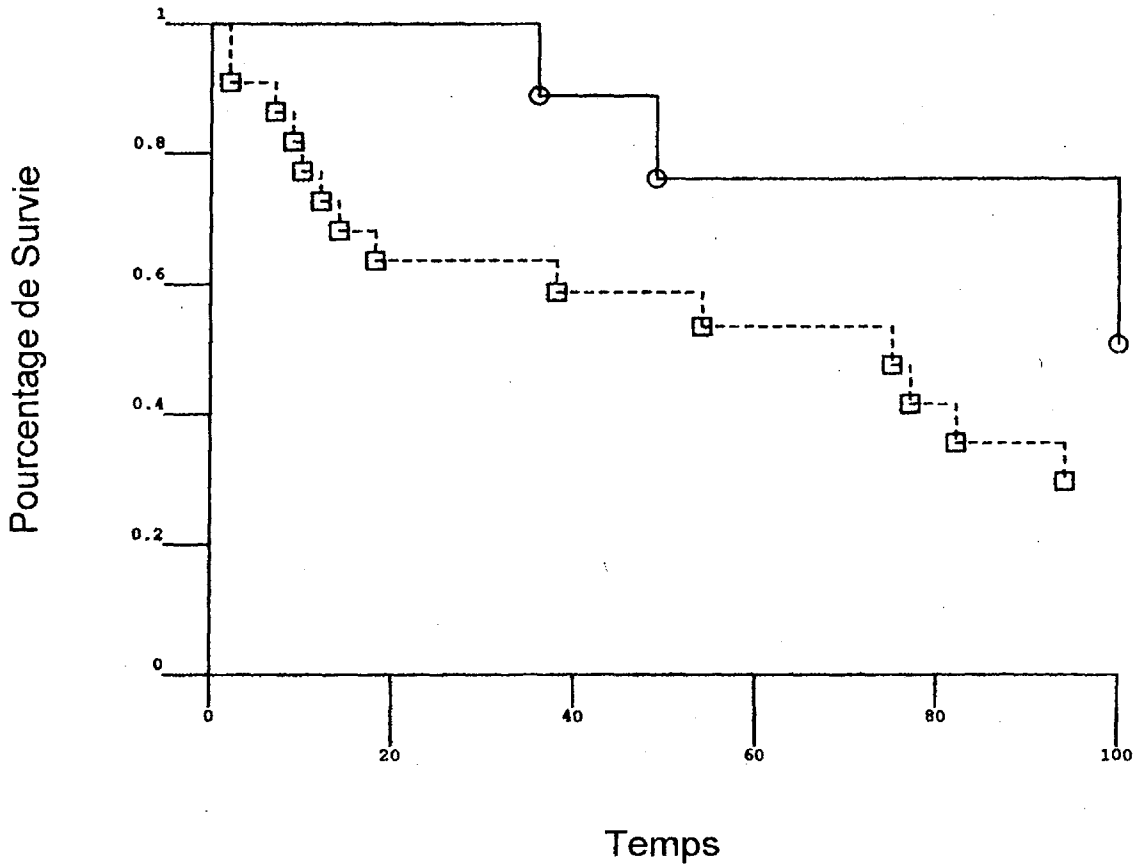
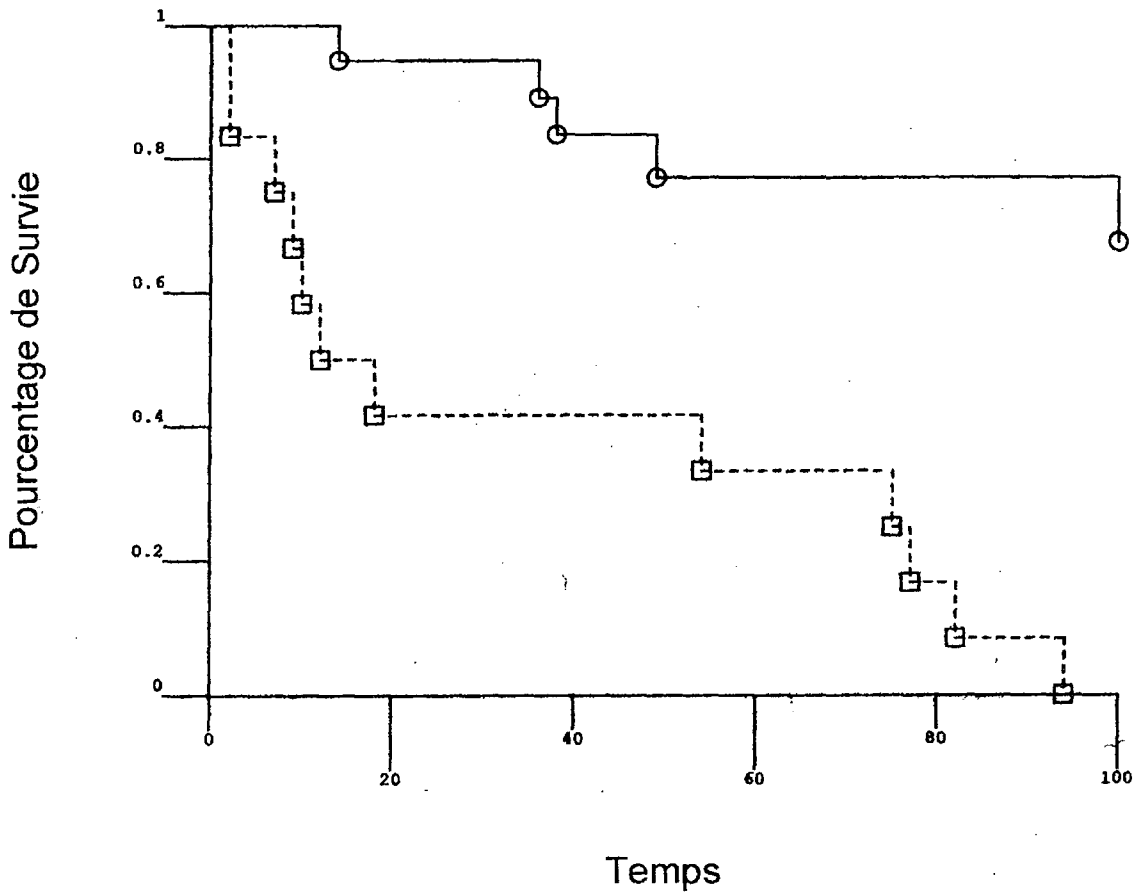


Figure 11 : Comparaison des courbes survie des patients obtenant une réponse complète ou partielle au traitement d'attaque (en trait plein) à celle de ceux en obtenant une différente (en pointillé).



1 g /m² versus 3 g /m².

La médiane de survie du groupe de 10 patients recevant 1 g /m² de MTX est de 19,5 semaines et celle du groupe de 15 patients recevant 3 g /m² de MTX est de 59 semaines. Les survies des deux groupes ne sont cependant pas statistiquement différentes ($p = 0,163$, test du log-rank).

2 g /m² versus 3 g /m².

La médiane de survie du groupe de 6 patients recevant 2 g /m² de MTX est de 73 semaines et celle du groupe de 15 patients recevant 3 g /m² de MTX est de 59 semaines. Les survies des deux groupes ne sont cependant pas statistiquement différentes ($p = 0,699$, test du log-rank).

Survie et toxicité lors des traitements.**Survie et toxicité érythrocytaire lors du traitement d'attaque et du traitement d'entretien.**

La toxicité érythrocytaire sous 3 g de méthotrexate par m² est un facteur potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,075$) et, toutes doses de MTX confondues, un facteur potentiel de réponse au traitement d'entretien ($p = 0,076$).

Dans le groupe des 16 patients présentant une telle toxicité la médiane de survie est de 55,5 semaines, elle est de 59 dans le groupe de 15 patients ne présentant pas une telle toxicité. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,478$, test du log-rank).

Survie et toxicité leucocytaire lors du traitement d'attaque.

La toxicité leucocytaire au traitement d'attaque tous grades confondus est un facteur potentiel de réponse au traitement d'attaque ($p = 0,089$).

Dans le groupe des 6 patients présentant une telle toxicité la médiane de survie est de 58,5 semaines, elle est de 77 dans le groupe de 21 patients ne présentant pas une telle toxicité. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,843$, test du log-rank).

Survie et réponse aux traitements.**A la corticothérapie.**

La médiane des survies du groupe de 11 patients répondant favorablement à la corticothérapie est de 85 semaines, celle du groupe ne répondant pas ou défavorablement est de 25 semaines. Cette différence n'est cependant pas significative ($p = 0,609$).

A la chimiothérapie d'attaque.

La comparaison des courbes de survie des patients ayant obtenu une réponse complète (en trait plein sur la Figure 10 de la page ci -contre) après le traitement d'attaque (survie médiane de 88 semaines) à celle des patients qui n'en obtinrent pas (en pointillé, survie médiane de 51,5 semaines) par le test du log-rank montre que la différence n'est pas significative ($p = 0,123$).

Les patients en **RC ou RP après la CA** (trait plein sur la figure 11 de la page ci -contre) ont une médiane de survie de 64,5 semaines, ceux n'obtenant pas l'une de ces réponses (en pointillé) ont une médiane de survie de 16 semaines. La différence est statistiquement significative ($p = 0,000$, test du log-rank).

Figure 12 : Comparaison des courbes survie des patients obtenant une réponse complète au traitement d'entretien (en trait plein) à celle de ceux en obtenant une différente (en pointillé).

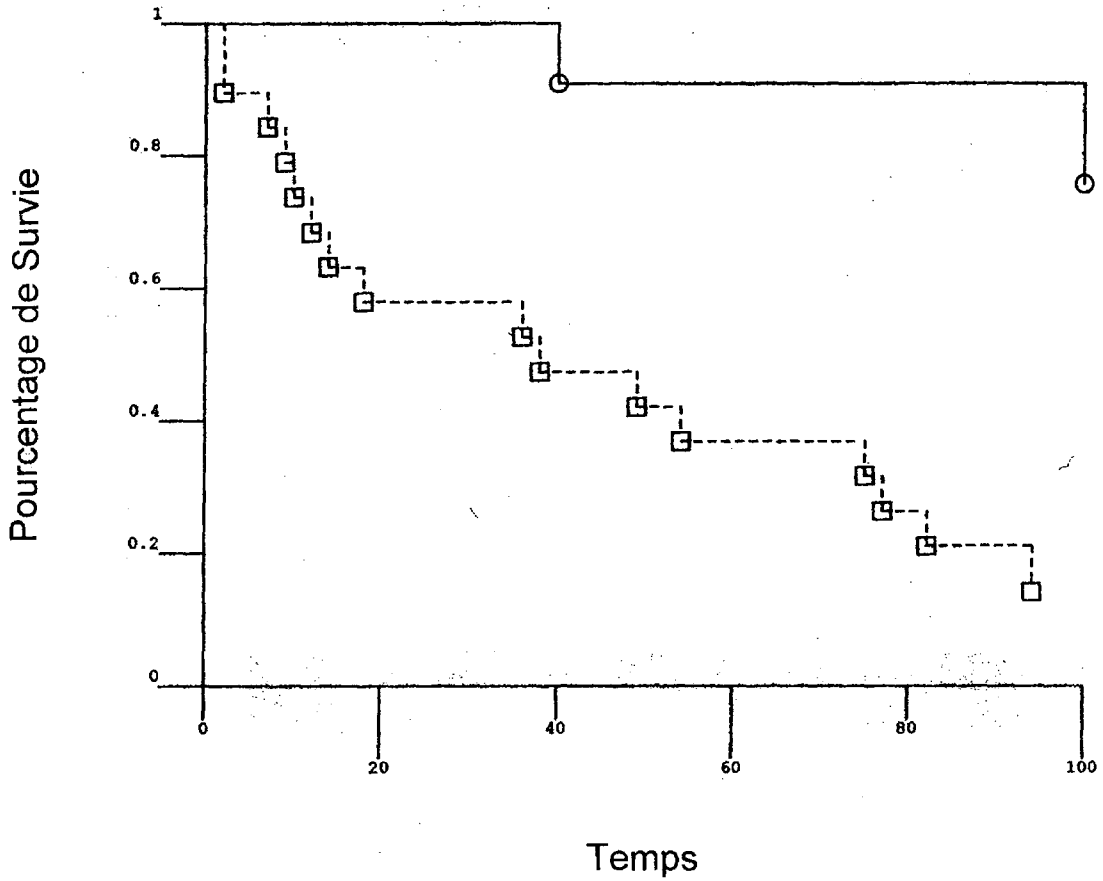
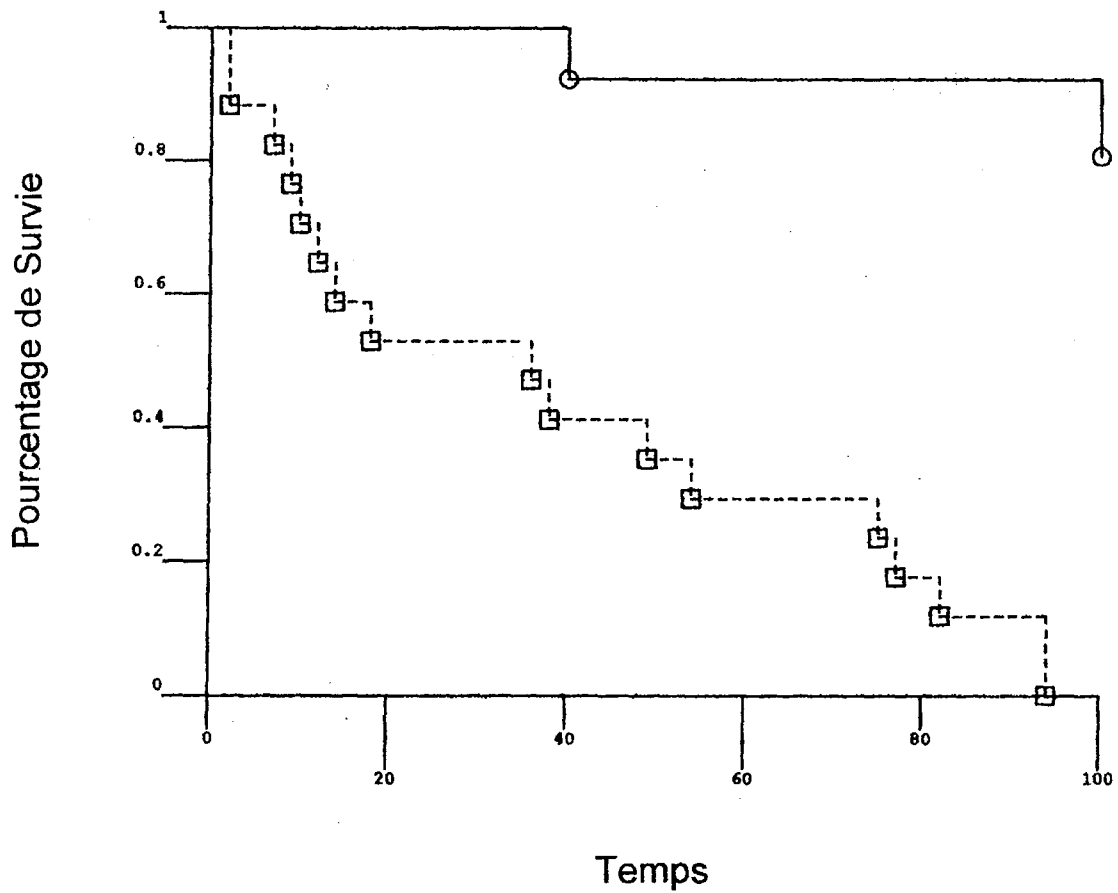


Figure 13 : Comparaison des courbes survie des patients obtenant une réponse complète ou partielle au traitement d'entretien (en trait plein) à celle de ceux en obtenant une différente (en pointillé).



A la chimiothérapie complète (CA et CE).

Les patients en **RC suite au traitement d'entretien** (en trait plein sur la figure 12 page ci -contre) ont une médiane de survie de 98 semaines comparée à 39 semaines pour ceux n'obtenant pas cette réponse (en pointillé), la différence est significative ($p = 0,001$, test du log-rank).

Ceux en **RC ou RP suite au traitement d'entretien** (médianes de survie de plus de 100 semaines) (en trait plein sur la figure 13 de la page ci -contre) ont une survie différente de celles des patients obtenant une autre réponse (médianes de survie 37 semaines), (en pointillé) avec une différence statistiquement significatives ($p = 0,000$).

La sensibilité tumorale représentée par la réponse tumorale à la CA ne semble avoir une valeur pronostique que pour le groupe globalisant RC et RP suite à la CA, alors que suite à la totalité du traitement chimiothérapique elle en possède une pour le groupe en RC comme pour le groupe associant RC et RP. En cas de RC à la CA, la probabilité d'être en RC après la CE est de 6 /9, en cas de RP à la CA elle est de 6 /10. Les durées de survie de la série sont insuffisantes pour avoir une idée de la survie en fonction de celle au-delà de 100 semaines.

Tableau récapitulatif des facteurs potentiellement pronostiques.

Facteurs potentiellement pronostiques		De réponse au traitement d'attaque	De réponse à la chimiothérapie complète	Sur la survie au-delà de 100 semaines	De survie (valeurs de p)
Antécédents récents AEG		P = 0,723	P = 0,769	La présence d'une AEG est en faveur d'une survie au-delà de 100 semaines (p = 0,038)	P = 0,206
Corticothérapie pré-biopsique		P = 0,012 , en faveur d'une réponse Complète ou Partielle par rapport à une MS	P = 1,000	P = 0,659	P = 0,776
Arrêt de la corticothérapie avant biopsie	Sous-groupe (1)	P = 0,174	P = 0,301	P = 0,128	P = 0,016
	Totalité de la série				P = 0,036
Dose de corticothérapie pré-biopsique (<500 mg)	Sous-groupe (1)	P = 0,272	P = 0,632	P = 0,907	P = 0,023
	Totalité de la série				<i>P = 0,054</i>
Classification de kiel		P = 0,025	P = 0,719	P = 1,000	P = 0,661
Classification de la W.F.		P = 0,001 , tendance RC /RP pour H /G	P = 0,629	P = 0,531	P = 0,424
Délai 1 ^{er} signe aeg et 1 ^{er} examen neuroradiologique		P = 0,020 , délai plus long pour RC /RP	P = 0,498	P = 0,873	P = 0,496
Délai entre le premier signe neurologique et le premier examen neuroradiologique		<i>P = 0,078</i>	P = 0,337	<i>P = 0,060</i>	
	Limite < 7	<i>P = 0,067</i>	P = 0,350	P = 0,009	p = 0,0044
	Limite < 8	P = 0,284	P = 0,637	P = 0,004	p = 0,013
Effet de masse modéré		RP /MP, p = 0,012	P = 0,378	P = 0,976	P = 0,118
Protéine C réactive < 5 mg /l		P = 0,447	P = 0,621	P = 0,130	P = 0,048
Glycorachie		P = 0,341	P = 0,727	Glycorachie basse facteur de survie au-delà de 100 semaines (p = 0,040)	P = 0,226
Cytorachie		P = 0,396 P = 0,528	P = 0,993	Une cytorachie > 5 cellules /mm ³ est un facteur de survie au-delà de 100 semaines (p = 0,023)	P = 0,117
Rapport LDH LCR /LDH plasmatique		P = 0,790	Taux plus élevés dans le groupe en échec thérapeutique (p = 0,049) avec une valeur limite de 0,3 (p = 0,044)	P = 0,514 P = 1,000	P = 0,820
Dose de MTX		P = 0,022 , aucun n'atteint cependant la significativité statistique par le test de Bonferroni	P = 0,279	P = 0,343	P ≥ 0,163 en comparant les éléments deux à deux ou deux à 1
Réponse au traitement d'attaque			P = 0,155	P = 0,04 , pour une réponse complète ou partielle / absence de réponse (MS ou MP)	RC+RP/MS+MP p = 0,000
Réponse au traitement d'entretien					RC /Autres, p = 0,001 RC + RP /autres , p = 0,000

(1) : sous-groupe de patients ayant reçu une corticothérapie pré-biopsique.

Confrontation aux données de la littérature.

Sans revenir en détail sur les éléments du diagnostic de LCP, nous allons confronter les caractéristiques relevées dans notre série à celles de la littérature, ces dernières étant de deux types. Il y a d'abord celles qui rassemblent les données de plusieurs séries exposées dans la littérature, éventuellement en y associant une étude personnelle, atteignant alors un nombre important de patients, c'est les cas des publications de Hochberg et Miller (1988, 229) ou de Fine et Mayer (1993, 178), ces études rassemblent des patients aux caractéristiques souvent hétérogènes, mais permettent de réduire les différences entre les groupes. L'autre type est constitué de séries d'effectifs plus réduits et en général s'intéressant principalement au traitement de la maladie. Les premières sont utiles pour étudier la présentation de la maladie et approcher les comparaisons des résultats des grands types de traitement, les secondes permettent de préciser ces données thérapeutiques et d'aborder le rôle des facteurs pronostiques propres aux patients comme aux traitements. Nous reprendrons le plus souvent les proportions des grandes séries pour les confronter à celles de la nôtre, certes, la confrontation avec les petites séries centrées sur le traitement pourrait permettre de comparer plus précisément les caractéristiques initiales des séries de patients et les résultats thérapeutiques, mais cela serait illusoire car provenant d'échantillons de populations différentes. Nous observons la grande hétérogénéité des données.

Le LCP est une tumeur rare, ce qui rend difficile son étude et plus particulièrement la réalisation de comparaison directe de deux types de protocoles thérapeutiques au cours d'essais randomisés en double insu, seuls gages de fiabilité, et qui restent encore exceptionnelles.

Epidémiologie.

Le nombre de cas de LCP rapportés dans la littérature est fonction du temps, mais ceci de façon non proportionnelle, renforçant l'impression d'une augmentation de l'incidence de la maladie. En 1983 Gonzales et Schuster-Uitterhoeve (1983, 194) rapportaient un chiffre inférieur à 200, prenant en compte les 150 cités par Littman et Wang en 1975. Ces chiffres sont à rapporter à l'augmentation des tumeurs cérébrales (Poisson, 1996, 370) mais semblent augmenter plus qu'en proportion de ces dernières. Certains auteurs nuancent cette augmentation des tumeurs cérébrales primitives en montrant qu'elles n'augmenteraient que dans la population de plus de 70 ans (Krogh-Jensen et al., 1995, 259).

Variabilité de l'incidence annuelle.

Les chiffres tirés des séries personnelles citées par les auteurs vont aussi dans le sens d'une augmentation du nombre de malades atteints de LCP vus au sein des services où la maladie est étudiée. Vergier et al. (451) en 1990 rapportent 35 cas diagnostiqués entre 1982 et 1988, alors que De Mascarel et al. en 1982 ne trouvaient que 21 cas de 1963 à 1980. Afin de réduire les biais de recrutement et de diagnostic, certains rapportent le nombre de LCP à celui d'autres tumeurs cérébrales, De Angelis en 1991 (127) cite 5 cas diagnostiqués au MSKCC entre 1965 et 1984, sur la même période il y avait 539 cas de gliomes (0,9 % de LCP), entre 1985 et 1990, 67 patients présumés immunocompétents étaient pris en charge pour un LCP et 369 pour un gliome (tous grades confondus) soit 18,2 % de LCP, l'auteur insiste sur le fait que le diagnostic n'est alors pas porté dans le premier centre recevant les patients, ce qui peut être cause d'un biais de recrutement, avec une proportion artificiellement plus forte de LCPs, dont le diagnostic serait initialement moins facilement fait. Miller et al. (1994, 317) étudient 104 cas de LCP vus entre 1958 et 1989 au MGH, ils trouvent un triplement de la fréquence, de 1,75 cas par an entre 1958 et 1977 à 5,66 cas annuels de 1978 à 1989, la fréquence relative du LCP dans les tumeurs cérébrales passant de 3,3 % à 6,6 % (respectivement 1051 et 1063 tumeurs cérébrales primitives) ($p < 0,01$). De 1958 à 1967 le taux annuel était de 1,4 nouveau cas par an, de 2,1 durant les dix années suivantes, alors qu'il fut de 5,75 en moyenne de 1978 à 1989 avec un pic à 12. Pour les auteurs cette augmentation n'est pas artéfactuelle du fait du mode de recherche et des sources de données, ainsi que de la comparaison aux nombres de tumeurs cérébrales. Ils concluent en une modification de la biologie du LCP avec notamment la quasi-disparition des formes histologiques de grade

intermédiaire (après re-examen des prélèvements et en utilisant la même classification anatomopathologique) et l'association aux états d'immunodépression. O'Sullivan et al. (1990, 348) trouvent une augmentation d'incidence des LCP en 1991 dans le sud-est de l'Ecosse, celle-ci ayant débuté deux ans auparavant. Leur étude s'étale de janvier 1981 à juillet 1991, dans la région d'Edimbourg (1 200 000 habitants), le diagnostic est établi par l'histologie et un bilan exhaustif à la recherche d'un lymphome systémique. Ils analysent la fréquence des tumeurs cérébrales et des gliomes sur la même période. Rapporté aux gliomes le pourcentage de LCP reste statistiquement plus élevé sur les deux dernières années, cette augmentation survenant brutalement. Cet article a été complété en 1996 par Yau et al. (1996, 464) qui reprennent l'évolution de la fréquence de la maladie observée jusqu'en 1995 dans le même centre. Les taux de LCP rapportés aux gliomes étaient de 1,6 % en 1988, 1,5 % en 89, 5,1 % en 1990, 7,6 % en 91, puis retombaient à des valeurs significativement inférieures de 2,6 % en 1992, 1,2 % en 93, 2,7 % en 94 et 1,1 % en 1995. Les auteurs éliminent indirectement les biais potentiels et émettent l'hypothèse d'un facteur environnemental à l'origine de cette « épidémie » de LCPs.

Les chiffres d'incidence varient, 12,5 pour 100 000 habitants pour Bogdahn et al. (1986, 60), 5,4 pour 10 000 000 d'habitants (Eby et al., 1988, 161), 0,31 pour 100 000 pour De Angelis (1992, 128) 1,83 pour 100 000 habitants (Thomlinson et al., 1995, 436), 1,3 par 1000 000 d'habitants dans la région de Nottingham (Bessell et al., 1996, 46), 1,5 à 2,8 par millions d'habitants (Hao et al., 1999, 208), 1,56 pour 1 000 000 habitants (Krogh-Jensen et al., 1995, 259).

Ces variations importantes sont à relativiser au lieu et à la période de l'étude, sans cependant que l'on observe quelque tendance se dégager.

Evolution de la maladie.

Dans notre travail (population non connue comme immunodéprimée) nous observons une augmentation du nombre de cas depuis 1996, passant de 1-3 par an à 8-9 cas annuels, cependant sur une période d'observation relativement brève ne permettant pas d'éliminer un pic artificiel.

Nous voyons que ces données posent le problème d'une possible augmentation de l'incidence de la maladie dans la population sans pouvoir l'affirmer. L'augmentation de cas de LCP observés au sein des services hospitaliers peut être faussée par de nombreux biais. L'association à l'immunodépression est franche et l'augmentation de ces situations d'origine thérapeutique et surtout infectieuse liée à la pandémie du VIH, participe à ces modifications, cependant les études les plus récentes tiennent compte de cette association. Les progrès médicaux, connaissance (et reconnaissance) de la maladie LCP, les améliorations de l'imagerie neuroradiologique et des techniques de biopsie sont tous des explications pour observer une accentuation de la découverte de la maladie.

Les tumeurs cérébrales sont régulièrement rapportées en augmentation, ainsi que les LMNH.

– Davis et al. (1990, 124) constatent une tendance internationale à l'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales du SNC et du cerveau après 55 ans en France, Allemagne de l'ouest, Italie, Japon, Angleterre, Ecosse et USA. Celle-ci étant particulièrement marquée au-delà de 75 ans.

– Van der Sanden et al. (1998, 447) rapportent une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales primitives dans l'est et le sud de la Hollande entre 1989 et 1994, 1,2 % des tumeurs étaient découvertes à l'autopsie, 6 % étaient des lymphomes (survenant le plus souvent au-delà de 45 ans).

– Pour Jourdan et Richard (2000, 240), les LMNHs, dans les pays occidentaux, sont en augmentation de 3 à 4 % par an. Les taux rapportés par Chassagne-Clément et al. (1999, 92) étant identiques, les auteurs mettant l'accent sur l'augmentation plus importante survenant dans la population la plus âgée. Ces derniers auteurs rapportent les données du National Cancer Institut qui montrent une augmentation plus importante pour les formes extra ganglionnaires sur les formes ganglionnaires et, dans celles-ci, celles atteignant le SNC et l'œil avec une augmentation respective de 244 % et 140 % de 1974 à 1988.

Certaines études se sont plus spécifiquement attachées à étudier l'évolution temporelle de la maladie dans la population supposée immunocompétente. Ces modifications sont parfois rapportées à celles des tumeurs cérébrales.

– Eby et al. (1988, 161) étudient cette évolution sur la base des registres du NCI et du SEER (programme de surveillance épidémiologique) regroupant plusieurs états et près de 10 % de la population des USA. Afin de ne pas prendre en compte les LCPs associés à l'infection à VIH, ils excluent les hommes jamais mariés (groupe à risque reconnu). Ils concluent à une augmentation d'incidence statistiquement significative de la

maladie sur toutes les périodes de trois ans de 1973 à 1984, avec un taux multiplié par trois en fin d'étude, dans la population globale mais aussi dans les sous-groupes constitués des hommes, des femmes, des sujets de moins de 60 ans et de ceux de 60 ans et plus. Les biais potentiels sont discutés et leur rôle jugé négligeable. L'augmentation des autres tumeurs cérébrales et des autres LMNH est étudiée et rapportée moindre que celle du LCP. Les auteurs estiment, sur des arguments indirects, que la participation des modifications nosologiques, des transplantations d'organes, du SIDA et des améliorations technologiques n'expliquent pas cette recrudescence du LCP.

– Corn et al. (1997, 108) rapportent leurs constatations à partir des données du SEER sur la période 1973 – 1992, observent une augmentation de plus de 10 fois de l'incidence du LCP passant de 2,5 pour 10 000 000 d'habitants en 1973 à 30 en 1991 – 1992, indépendante de l'âge et du sexe, les projections pour l'an 2000 donnant un chiffre de 51,1 pour 10 000 000 d'habitants en excluant les hommes jamais mariés (comme Eby et al., 161) et 118,2 en les incluant, ces chiffres étant similaires à ceux de la région de San Francisco où la population homosexuelle est importante, validant à posteriori le choix du critère « hommes jamais mariés » pour exclure les cas de LCP reliés au SIDA.

– Keime- Guibert et Delattre (1998, 247) rapportent les mêmes conclusions de la part de Markus et al.

– Krogh-Jensen et al. (1995, 259) trouvent que dans une population de sujets non sidéens l'incidence du LCP reste stable de 1982 à 1994 (23 ans). Les auteurs rapportent aussi une stabilité de l'incidence des tumeurs cérébrales primitives sur la même période, sauf pour les sujets de plus de 70 ans.

– Cote et al (1996,) rapportent que de 1980 à 1989 le taux de LCP a été multiplié par 9 dans la population générale de moins de 70 ans, bien que la proportion la plus importante de cette recrudescence de la maladie soit due au SIDA, une augmentation réelle existait aussi dans la population non identifiée comme immunodéprimée passant de 0,04 en 1982 à 0,26 pour 100 000 habitants en 1989.

– Hao et al. (1999, 208) réalisent une étude à partir du registre des cancers d'Alberta (Canada, 2,8 millions d'habitants en 1996) où la déclaration en est obligatoire et le statut de non immunodéprimé (infection par HIV ou immunodépression thérapeutique) assuré. De janvier 1975 au 31 décembre 1996 ils colligent 50 patients atteints de LCP (histologie disponible pour 74 %, revue à l'occasion et classée de manière homogène). Les taux d'incidence annuelle standardisés à l'âge variaient de 0,178 à 1,631 . 10⁻⁶ sans variation statistiquement significative selon les tests de tendances (p = 0,26), ni pour l'âge ou le sexe. Celui des gliomes malins ne variait pas non plus, mais celui des LMNH augmentait (94,95 à 138,76 10⁻⁶). De plus les auteurs apportent une critique intéressante des études antérieures et notamment de celles de Eby et al et de Corn et al. qui constataient une très faible augmentation d'incidence du LCP dans les premières années de leurs études (avec des taux inférieurs à ce qu'ils observent) et des taux plus élevés dans les périodes les plus tardives, la significativité statistique de l'augmentation observée par Eby et al. disparaissant lorsque étaient retirées les deux premières périodes d'étude. Ils concluent que la comparaison peut être le fait de l'introduction de biais statistiques mais peut aussi refléter de réelles différences justifiant la mise en place d'études ultérieures.

Facteurs de prédisposition.

Immunodépression.

Selon Fine et Mayer (1993, 178) les états d'immunodépressions prédisposant à la survenue du LCP sont d'origine infectieuse (SIDA), thérapeutique en particulier après transplantation d'organe (où 50 % des LMNH seraient des LCP, selon Hochberg et Miller, 1988, 229), ou congénitales. Les caractéristiques du LCP étant similaires au cours de tous ces états d'immunodépression et le plus souvent associés à l'EBV. Les syndromes d'immunodépression congénitale associés au LCP sont des maladies rares. Le syndrome de Wiscott-Aldrich, le syndrome déficitaire en Ig A (Monjour et al. 1992, 318), le syndrome de déficit immunitaire combiné sévère, le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X appelé aussi syndrome de Duncan ou syndrome de Purtillo (Bricaire et al. 1997, 72, Stephan et al. 2000, 424), le syndrome hyper Ig E (Hochberg et Miller, 1988, 229), le syndrome de Chediak-Higashi (Rosenthal et Green, 1995, 394), l'hypogammaglobulinémie commune variable (Costello et al., 2000, 112), l'ataxie télangiectasie et la lymphohistiocytose familiale (Stephan, 2000, 424).

Au cours des états d'immunodépression thérapeutiques après transplantation d'organes, les LMNH surviennent plus souvent avec un risque proportionnel au degré d'immunosuppression (relatif aux organes ayant fait l'objet de la transplantation) et à la durée de l'immunosuppression (Vacher-Componat et al., 1999, 444). La localisation du lymphome est extra-ganglionnaire dans 65 % des cas et le tropisme nerveux

surviendrait dans 50 % des cas.

Après transplantation, le risque de développer un LCP est fonction de la durée, de la profondeur de l'immunodépression et donc des protocoles thérapeutiques utilisés. Le risque de développer un lymphome après transplantation rénale étant de 350 fois celui de la population générale (Penn 1977), Weinstraub et Warncke (1982) rapportent 3 cas de LCP dans une population de 182 patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque.

Les auteurs sont plus partagés quant au rôle de l'éventuelle immunodépression concernant les associations entre le LCP et d'autres maladies à composante dysimmunitaire, telles que le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde.

Cependant la majorité des LCP surviennent en dehors de ces états d'immunodépression (Jiddane et al. , 1986, 237 , Blay et al. 1997, 56), et plus particulièrement dans la population âgée qui, pour certains pourraient s'accompagner d'une immunodépression relative.

L'âge.

Nous avons choisi de séparer âge et immunodépression car les caractéristiques du LCP n'ont pas été rapportées différentes dans cette population comme elles l'ont été chez les patients souffrant d'une immunodépression d'une autre origine. Bien que certains auteurs attribuent la survenue plus fréquente de la maladie au-delà de 60 ans à une réduction de la surveillance immunologique, en particulier des lymphocytes T (Ferreri et al. 1995, 174) , d'autres évoquent aussi le rôle de la survenue d'altérations chromosomiques (Monjour et al. 1992, 318).

Werner et al. (1995, 458) étudient l'évolution de certaines tumeurs cérébrales à partir du registre des tumeurs de Floride. Ils concluent à une augmentation des glioblastomes et des LCP. Pour ce dernier l'incidence sur la période s'étalant de 1986-1989 est trois fois plus grande que celle observée entre 1981 –1984, et l'augmentation est significativement plus importante à mesure que l'âge des patients augmente.

Dans notre série les patients étaient âgés de 20 à 77 ans avec une médiane de 60 ans (une moyenne de 57,4 ans). Cette médiane se situant dans la partie supérieure de la fourchette des chiffres ailleurs rapportés, 60 ans pour Bessell et al. (1996, 46), 59 ans pour Thomlinson et al. (1995, 436), 60 ans pour Desablens et al. (1996, 146), 58 ans pour De Angelis (1999, 132), 55 ans pour Maher et Fine (1999, 302) ou pour Herrlinger et al. (1999, 218).

Le pic d'incidence y est observé dans la tranche de patients ayant entre 60 et 69 ans avec un taux de 31,25 %. Ce qui est comparable avec les données de la littérature, 55 à 61 ans pour Blay et al. (1997, 56), 55 et 60 ans pour Blumenthal et al. (1998, 59), 60 à 70 ans pour Ferreri et al. (1995, 174), 6^{ème} décennie pour De Angelis (1997, 130).

En cas de LCP du Sida la médiane peut être réduite à 30,8 ans (Fine et Mayer, 1993, 178). En cas d'immunodépression congénitale l'âge moyen serait de 10 ans (Hochberg et Miller 1988, 229).

Le sexe.

Le sexe ratio est de 2,55 femmes pour 1 homme dans notre étude, nettement supérieur à ce qui est signalé ailleurs, 1 /1,5 pour Ferreri et al. (1995, 174), 1 /1,29 pour Canaple et al. (1996, 80), 1 /1,5 pour Bataille et al. (1997, 31), pour De Angelis (1997, 130) ou pour Murray et al. (1986, 324), 1 /2 pour O'Neil et Illig (1989, 342).

Dans la population immunodéprimée par le VIH la proportion d'hommes est encore plus importante, du fait du mode de contamination.

Antécédents familiaux.

31 % des malades de notre série ont des antécédents familiaux au premier degré de cancers. Sans avoir la possibilité de tenir compte de la fréquence de ces associations dans la population générale et de l'âge élevé des patients, nous sommes frappés par le nombre de cas familiaux d'association de néoplasies entre des parents du premier degré, ainsi que du type de néoplasie (3 patients représentant 9,4 % des patients de la série ont un parent du premier degré atteint d'une hémopathie maligne, une patiente a un cousin atteint d'un LMNH, sans compter la méconnaissance de la nature histologique des tumeurs d'autres localisations, notamment gastro-intestinale, testiculaire ou pulmonaire, dont certaines pourraient s'être avérées de nature

lymphomateuse). Comment ne pas s'interroger aussi sur le cas de cette jeune patiente (20 ans) dont un cousin a eu un cancer gastrique à 23 ans, âge peu commun pour ce genre de tumeur, même s'il ne s'agissait pas d'un lymphome (âge médian entre 50 et 70 ans, selon Haioun et al., 1992, 206). Ces associations de cas familiaux pourraient être en rapport avec des facteurs génétiques, soit favorisant directement la survenue de proliférations néoplasiques, soit apportant un déficit restreint de l'immunité anti-tumorale ou favorisant la survenue de lymphomes, et que nos méthodes d'étude actuelles ne pourraient pas encore mettre en évidence (ceci étant illustré par l'allongement régulier de la liste des déficits immunitaires).

Selon Schiff et al (1998, 403) les antécédents familiaux de cancers ou de maladies auto-immunes ne seraient pas associés au LCP. Thomlinson et al. (1995, 436) rapportent 33 malades ayant des antécédents familiaux de cancer, dont les trois quarts chez des parents au premier degré, sur 89 patients composant leur série (soit 37,1 %), alors que pour O'Neil et Illig (1989, 342) ce taux atteint 30 %. Des taux plus faibles sont cités par Bataille et al. (1997, 31) qui rapportent des antécédents familiaux de cancer pour 4,5 % des patients. Ferreri et al. (1995, 174) estiment qu'il n'y a pas d'argument pour une pathogénie héréditaire du LCP.

Antécédents personnels autres que l'immunodépression.

Une seule patiente (3,13 %) de notre série était (ou avait été) atteinte d'un autre cancer, en l'occurrence une hémopathie maligne. De Angelis (1997, 130) rapporte un taux de 13 %, Hochberg et Miller (1988, 229) citent un patient de leur série de 96 ayant 8 mois plus tôt été traité pour maladie de Hodgkin. Sur les 18 patients de Glass et al. (1996, 193) 2 avaient présenté 10 ans et 8 ans plus tôt respectivement une maladie de Hodgkin et un LMNH et Herrlinger et al. (1998, 217) rapportent 3 patients ayant des antécédents de cancers sur 18 malades.

Schiff et al. (1998, 403) réalisent une étude cas-témoins (dont on sait les limites), étudiant divers facteurs dans une population immunocompétente. Les antécédents personnels et familiaux de cancers et de maladies auto immunes, les antécédents personnels de transfusions sanguines, d'allergie médicamenteuse, d'infection virale, d'allergie saisonnière, d'atopie, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmie, de maladies psychiatriques, de radiothérapie, de chimiothérapie, de traitements médicamenteux et de tabagisme. Ils concluent à l'association significative entre LCP et amygdalectomie, bas niveau socio-économique, et l'usage d'une contraception orale oestroprogestative (ces molécules n'étant pas impliquées dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause), l'amygdalectomie serait un facteur protecteur et les deux autres éléments favoriseraient la survenue de LCP.

D'autres maladies ont été rapportées dans les antécédents de patients atteints de LCP sans que l'on puisse faire la part du terrain, de la maladie, d'une éventuelle association à une immunodépression ou des troubles dysimmunitaires (induits ou primitifs), et de celle de son traitement, la maladie cœliaque, le syndrome de Gougerot-Sjögren (Mariette, 1999, 306), la polyarthrite rhumatoïde (Penn et al., 1977 cités par Mendenhall et al., 1983, 313), les connectivites (O'Neil et Illig 1989, 342), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Rosenthal et Green, 1993, 394), la sarcoïdose (Trillet et al. 1982, 439), les vascularites, le purpura thrombocytopénique idiopathique (Hochberg et Miller, 1988, 229). 1 patient de la série présentée par Jiddane et al. (1986, 237) souffrait d'un syndrome de Wissler-Fanconi (il recevait aussi, pour cette raison, une corticothérapie).

Les auteurs rapportent aussi des associations avec la tuberculose, la SEP, le cancer colique ou thyroïdien (De Angelis et al. 1990, 126), le psoriasis, le rhumatisme articulaire aigu ou la maladie de Lyme (cités par Monjour et al. 1992, 318).

D'autres associations sont plus douteuses, Miller et al. (1994, 317) rapportent un cas de neutropénie cyclique, Michalsky et al. (1990, 315) celui d'un patient ayant présenté 6 ans plus tôt une LAM considérée en rémission (mais ce cas est discutable compte tenu du rôle possible du traitement alors mis en œuvre).

Une leucoencéphalopathie, parfois avec des éléments de SEP, parfois avec des caractéristiques rencontrées dans d'autres maladies du SNC, est rapporté dans quelques cas (Aozasa et al., 1993, 17, Brecher et al. 1998, 71, Alderson et al., 1996, 9).

Dans notre série 40,5 % avaient vu leur situation clinique (en dehors de l'état général) modifiée aux cours des deux années précédant le diagnostic de LCP. Plus particulièrement 3 patients avaient présenté des troubles visuels, 2 (6,25 %) ont eu des modifications biologiques immunologiques et 2 avaient présenté des manifestations rhumatologiques dont 1 en particulier avait des symptômes de pseudo- polyarthrite rhizomélisque.

La présence de signes rhumatologiques dans le LCP n'est pas exposée dans la littérature consultée par nous sur le sujet, cependant Gaudin et al. (1995, 187) étudiant une série de lymphomes (117 LMNH et 24

maladies de Hodgkin) dont certains avaient une localisation osseuse, rapportaient 2 patients ayant une maladie de Horton et 1 une PPR (le délai entre les deux maladies n'est pas signalé). Les autres manifestations rapportées sont des rachialgies dont certaines ont un caractère inflammatoire comme pour une de nos patientes (cependant, celle-ci récidivant sous la forme d'une méningite lymphomateuse en fin de traitement d'entretien, il est difficile de les rapporter à des manifestations rhumatologiques, ou neurologiques, avec certitude).

Quant à la présence de modifications biologiques évocatrices de troubles immunologiques, elles sont fréquentes au cours des lymphomes systémiques mais rarement signalées au cours du LCP. Nous y reviendrons dans l'exposé des données de la biologie.

Les troubles visuels seront examinés avec la présentation clinique.

Une place à part est à réserver aux « lésions sentinelles » comme les ont appelées certains auteurs (Alderson et al, 1996, 9). Ces auteurs décrivent quatre patients ayant des lésions cérébrales régressant soit spontanément soit sous corticothérapie, dont l'examen anatomopathologique concluait en une inflammation aspécifique évocatrice de sclérose en plaques, et qui développaient 7, 8, 9 et 11 mois plus tard un LCP en un endroit différent du cerveau. A l'heure actuelle, on ne sait pas si ces associations sont fortuites ou s'il existe une filiation entre elles et le LCP.

Un patient de notre série aurait présenté, quelques mois auparavant, une varicelle, à notre connaissance, aucune liaison entre cette maladie et le LCP ne peut être faite (Bourazza et al. , 1998, 67).

Facteurs environnementaux.

Plusieurs études rapportent l'association entre lymphomes et certains facteurs environnementaux. Une augmentation des hémopathies et des lymphomes associée aux champs magnétiques générés par les lignes à haute tension (Anonyme, 1992, 15). Mikol et al. (1995, 316) rapportent une association significative entre LMNHs systémiques et dérivés de la pétrochimie, halothane, l'utilisation de certaines teintures de cheveux, l'exposition au soleil, et certains virus (EBV, HTLV 1, plus douteuse pour HHV6 et HIV). Chassagne-Clément et al. (1999, 92) estiment que de nombreux éléments impliquent les activités agricoles, et en particulier l'exposition aux pesticides dérivés de l'acide phénoxyacétique et aux insecticides organophosphorés, ainsi que le contact avec certains dérivés des industries pétrochimiques et du bois, dans une relation avec certains lymphomes.

Pour Schiff et al. (1998, 403) la profession agricole n'est pas un facteur de risque de LCP. Pour Rosenthal et Green (, 394) il n'existe pas de facteurs raciaux, géographiques ou nationaux de LCP. Pour Black (1991, 52) il n'y a pas, actuellement de preuves de l'implication de facteurs environnementaux ou traumatiques dans la genèse du LCP.

Etat clinique à la présentation.

Prodromes.

Evoqués dans certaines publications, généralement antérieures à 1990, ils sont constitués de signes pseudo-grippaux à tropisme respiratoire ou intestinale (survenant dans les trois à quatre semaines précédant les signes révélateurs du LCP), parfois de signes encéphalitiques et dans ce cas difficiles à dissocier des manifestations cérébrales de la lésion tumorale ou des signes généraux associés aux lymphomes. Letendre et al. (1982, 283) rapportent 7 patients présentant des malaises, une fatigue, Hochberg et Miller (1988, 229) retrouvent une maladie fébrile du tractus gastro-intestinal ou respiratoire précédent les premiers signes du LCP dans 15 % des cas et citent Burnstein et al. qui retrouvaient ces mêmes signes chez 6 des 41 malades de leur série, Monjour et al. (1992 , 318) citent une fourchette de 10 à 15 %.

Une altération de l'état général était présente chez 9 (28 %) malades de notre série, dans 10 à 15 % selon Bataille et al. (1997, 32) 8 % dans la série de Hao et al. (1999, 208). Dans ce contexte l'état fébrile ou asthénique peuvent être en rapport avec une éventuelle atteinte hypothalamique lymphomateuse.

Aucun de nos patients n'avait récemment présenté de troubles digestifs ou respiratoires, mais le caractère rétrospectif de l'étude ne permet pas une fiabilité suffisante sur cet élément. D'autres éléments ont été exposés dans la partie traitant des antécédents personnels, ceux-ci ne pouvant pas être actuellement rattachés au LCP avec certitude, bien que chacun ayant déjà été décrit en association à la maladie lymphomateuse.

Manifestations initiales.

Dans notre série les manifestations révélatrices sont oculaires pour 3 patients (9,4 %), motrices ou sensitives dans 40 % des cas dont 12,5 % sous la forme d'une paralysie faciale, 1 patient (3,13 %) présente des troubles extra pyramidaux, 9 (28 %) des troubles neuro-psychiques dont 6 (19 %) un syndrome confusionnel, 4 (12,5 %) une ou plusieurs crises comitiales, 7 (22 %) des signes d'hypertension intracrânienne, 2 (6,25 %) une atteinte des paires crâniennes autre que des nerfs faciaux, et 5 (15,6 %) des signes d'atteinte cérébelleuse.

Peu de données comparatives sont disponibles, Fine et Mayer (1993, 178) trouvent que 56,4 % des patients avaient un déficit neurologique, 34,6 % des modifications comportementales, 11,2 % avaient présenté une crise comitiale et 32,4 % des signes d'hypertension intracrânienne.

La crise comitiale est révélatrice dans 9 % des cas de Thomlinson et al. (1995, 436), 9,6 % de Henry et al. (1974, 213), 21 % de Hough et al. (1999, 231), 23 % des patients de Hochberg et Miller (1988, 229). Canaple et al. (1996, 80) pensent que le mode de révélation du LCP est comparable à celui de toute lésion expansive à développement rapide, soulignant cependant deux caractéristiques, la fréquence élevée de troubles de la vigilance révélateurs et non toujours associés à une hypertension intracrânienne, et la faible prévalence des crises comitiales, jamais révélatrices dans leur étude.

Certains rapportent des modes révélateurs ou des atteintes plus rares, souvent en relation avec la rareté de la localisation alors présentée par la maladie, atteinte des nerfs rachidiens (radiculopathie) dans 3 % de la série de Hochberg et Miller (1988, 229), méningo-radiculite (Herson et al. 1984, 220), atteintes hypothalamo-hypophysaires (diabète insipide, troubles de la thermorégulation cités par Monjour et al., 1992, 318), insuffisance antéhypophysaire citée par Herrlinger et al. (1999, 218), hyperventilation neurogène centrale (Shibata et al. , 1992, 413), syndrome de Tolossa-Hunt (Roman-goldstein et al. 1998, 393) , bien que fonction des critères utilisés (Rousseaux et al. 1993, 396), neuropathie avec immunoglobuline monoclonale (Ellie et al. 1995, 163 , Naccache et al. , 1997, 326) , leucoencéphalopathie (Brecher et al., 1998, 71, Aozasa, 1993, 17). Dans un cas publié, la maladie est révélée par un syndrome opsoclonus-myoclonus (Tsuzaka et al. , 1993, cités par Ducrocq et al. , 1999, 158).

Signes cliniques d'examen.

L'état clinique évalué sous la forme de l'index de Karnofsky est en moyenne de 70 (médiane de 60) dans notre série (souvent après corticothérapie d'où une probable surestimation de celui-ci). Herrlinger et al. (1999, 218) rapportent un KPS médian de 30-40 et le comparent au chiffre de 70 publié dans d'autres études.

L'atteinte ophtalmologique existe chez 6 patients (19,4 %), elle est révélatrice dans la moitié de ces cas, et surviendra au cours de l'évolution dans 2 cas (6,25 %). Ces chiffres sont semblables à ceux de 21 % de Hough et al. (1999, 231), 25 % rapportés par Hochberg et Miller (1988, 229), plus loin des 4 % de Bataille et al. (1997, 32), des 6 % de Blay et al. (1997, 56), 8 à 10 % cités par Herrlinger et al. (1999, 218), 8,3 % de Canaple et al. (1996, 80), 13,8 % de Dahlborg et al. (1996, 120). Pour O'Neil et Illig (1989, 342) ils précèdent les manifestations neurologiques dans 11 % des cas. Plus rarement les troubles visuels peuvent être dus à une atteinte des voies optiques (Cantore et al. , 1999, 82, Boudawara et al. , 1999, 66).

Les signes d'hypertension intracrânienne sont présents chez 14 patients (44 %) de notre série. Socié et al. (1990, 419) les signalent chez 31 % de leurs patients, Hough et al. (1999, 231) dans 54 %, Herrlinger et al. (1999, 218) dans 30 à 42 % des cas publiés, Hochberg et Miller (1988, 229) dans 37 % des cas (les céphalées étant parfois aussi associées à une atteinte méningée), Ferreri et al. (1995, 174) dans 35 % des cas (les vomissements dans 11 %), comme Canaple et al. (1996, 81), 34,9 % selon Henry et al. (1974, 213), seul Thomlinson et al. (1995, 436) rapportent un chiffre nettement plus bas de 3 %. Blumenthal et al. (1998, 59) signalent que ces signes peuvent être moins fréquents dans la population âgée du fait de l'atrophie cérébrale préexistante. Selon Black et al. (1995 , 53) l'œdème papillaire serait constaté dans 50 à 60 % des cas.

Les troubles de la vigilance sont présents chez 6 patients (18,75 %), 46 % des la série de Canaple et al. (1996, 81) où ils étaient révélateurs dans 14,5 %.

Les signes neuropsychiatriques chez 20 patients (62,5 %). Socié et al. (1990, 419) signalent des modifications de la personnalité dans 31 % des cas, 33,7 % pour Henry et al. (1974, 213), 46 % selon Hough et al. (1999, 231), Hochberg et Miller (1988, 229) dans 60 % (et plus fréquent en cas d'atteinte périventriculaire diffuse), 26 % des cas de Thomlinson et al. (1995, 436), 24 à 73 % rapportés par Herrlinger et al. (1999, 218). Ces troubles sont liés aux atteintes frontales ou fronto-calleuses pour Jiddane et al. (1986,

237), Michalsky et al. (1990, 315) ou Ferreri et al. (1995, 174), sous épendymaires pour O'Neil et Illig (1989, 342) ou à l'envahissement diffus de la substance blanche périventriculaire et du corps calleux (Socié et al., 1990, 419). Pour Blumenthal et al. (1998, 59) ils sont plus fréquents dans la population âgée.

Les signes sensitifs ou moteurs existent chez 25 patients (78 %) comparables aux 80 % de Socié et al. (1990, 419), 73 % de Thomlinson et al. (1995, 436) ou de Canaple et al. (1996, 81), plus importants que ceux de 50 % signalés par Ferreri et al. (1995, 174), de 51 % par Hochberg et Miller (1988, 229), de 40 à 50 % de Herrlinger et al. (1999, 218) ou de 46 % de Hough et al. (1999, 231).

L'atteinte des paires crâniennes est notée dans 5 cas (15,6 %) de notre série, aucun des cas de Socié et al., 5 à 31 % selon Herrlinger et al. (1999, 218), en rapport avec une localisation méningée ou une infiltration nerveuse soit encore du tronc cérébral (Hochberg et Miller 1988, 229).

Un syndrome cérébelleux atteint 8 patients (25 %), il est signalé pour 7 % par Hough et al. (1999, 231), 23 % des patients de la série de Hochberg et Miller (1988, 229) (qui de plus signalent que l'infiltration du cervelet survient à partir du 4^{ème} ventricule), 15 à 40 % rapportés par Herrlinger et al. (1999, 218).

Dans notre série aucun patient n'a initialement d'atteinte de la moelle épinière, cependant 1 avait des rachialgies intermittentes et 1 autre avait préalablement ressenti une douleur thoracique potentiellement reliée à une atteinte radiculaire comme ce fut le cas d'un patient présenté par Morgello et al. (1989, 321).

Hough et al. (1999, 231) ne retrouvent aucun signe clinique pour 18 % de leurs malades (l'éventuelle corticothérapie préalable n'est pas signalée).

O'Neil et Illig (1989, 342) classent différemment les troubles présentés et la comparaison précise est alors impossible avec nos données, ils trouvent des pourcentages voisins de symptômes généralisés (regroupant céphalées, élévation de la pression intracrânienne et épilepsie généralisée) et de signes focaux (syndromes hémicorporels sensitifs ou moteurs, modifications du champ visuel, épilepsie focale, signe du tronc cérébral ou cérébelleux).

Dans notre série 1 patient présente initialement des troubles de la motricité fine d'une main évoluant vers l'apparition de troubles de nature dystonique du même membre supérieur. Le cas présenté par Poewe et al. (1988, 368) mérite d'être étudié succinctement. Les auteurs rapportent un patient présentant initialement des *troubles extrapyramidaux* essentiellement à type de mouvements choréiques (ou balliques) et développant ultérieurement une dystonie segmentaire accompagnée de spasmes dystoniques de l'hémiface et d'un torticolis, la chorée régressant avec l'évolution tumorale et les mouvements dystoniques avec la radiothérapie. Les auteurs remarquent que, bien que la maladie touche fréquemment les noyaux gris centraux elle se manifeste rarement cliniquement sous ces formes. Autre élément en commun avec le patient de notre série présentant ces anomalies, la nature histologique du LCP, de type *Immunoblastique*. Alors que cette présentation semble rare puisque nous n'en avons retrouvé que 4 cas dans notre bibliographie, un autre patient est décrit par Salami et Dumas au cours d'une confrontation anatomoclinique (Delattre et al. 1996, 142) présentant initialement une démarche à petits pas, le syndrome extrapyramidal se complétait en quelques semaines avec signes de la roue dentée au poignet droit et mouvements de type balliques au membre inférieur gauche, là encore il s'agissait d'une forme immunoblastique. Un autre patient étant décrit par Pramstaller et al. (1999, 376) qui souffrait d'une incontinence urinaire ultérieurement complétée du syndrome akinéto-rigide, là encore le type histologique était immunoblastique mais d'origine testiculaire, les auteurs faisaient référence à un cas antérieurement décrit par Suzuki et al. (1984).

Données des investigations neuroradiologiques.

Difficultés du diagnostic.

Dans notre série de 32 patients le diagnostic de LCP a été évoqué dans 5 cas (15,6 %) en dehors de l'hôpital neurologique du CHU de Nancy et au sein de cette structure dans 9 cas (28 %). Comme antérieurement signalé, il semble que le diagnostic de cette maladie rare et parfois corticosensible, est plus facilement évoqué avec le recul évolutif (ce d'autant plus que chez certains patients des lésions neuroradiologiques se dévoilent en quelques jours, Shibata et al., 1992, 413), et la confrontation entre les données de l'IRM et du TDM ainsi que l'expérience du radiologue.

Si le LCP peut présenter des caractéristiques neuroradiologiques faisant fortement suspecter le diagnostic, aucune n'en est spécifique. Cependant de nombreux auteurs s'accordent pour écrire que le LCP doit être évoqué devant des lésions typiquement rehaussées par le produit de contraste de façon homogène et diffuse,

d'autant plus qu'elles sont multiples, qu'elles envahissent les structures profondes du cerveau telles que les noyaux gris centraux et surtout les zones sous ventriculaires, avec dans ce cas des marges peu distinctes (De Angelis et al. 1991, 127). Selon les auteurs 90 % des patients présenteraient ces caractéristiques. Pour Jiddane et al. (1986, 237) les éléments devant faire suspecter le LCP seraient l'infiltration sous épendymaire des tissus périventriculaires, une image bilatérale en miroir dans les régions des noyaux gris centraux. La localisation au corps calleux est évocatrice pour O'Neil et Illig (1989, 342) ainsi que leur caractère multiple. Shibamoto et al. (1999, 411) ne pouvant obtenir de diagnostic histologique pour 3 de leurs 23 patients, estiment le diagnostic établi en présence des critères diagnostiques suivants :

- Lésions profondes prenant le contraste, entourées d'une hypodensité modérée en TDM ou en hyposignal en T1 en IRM, avec faible effet de masse.
- Réduction de la taille tumorale de plus de 50 % (produit des deux plus grands diamètres) sous corticothérapie.
- Réduction ultérieure de 75 % ou plus par la radiothérapie.
- Fixation en scintigraphie uniquement dans le cerveau.

Sans modification des résultats en intégrant ces patients au reste du groupe.

Pour Nawasivayam et Teasdale (1992, 328) il n'y a pas corrélation entre aspect neuroradiologique et classification histologique.

Sensibilité des examens neuroradiologiques.

Enfin les données exposées dans la littérature doivent être relativisées aux capacités des examens d'imagerie disponibles et donc à la période de l'étude. Ceci étant particulièrement vérifié pour les localisations selon Hochberg et Miller (1988, 229) le TDM, et même l'IRM (pourtant plus sensible dans la détection des tumeurs cérébrales, Savin et al. , 1996, 402) sont en échec pour détecter une localisation sous arachnoïdienne, et le nombre de lésions, mais aussi pour certaines caractéristiques comme l'hétérogénéité lésionnelle.

Le cas d'un patient rapporté par Mac Laughlin et al. (1988, 299) illustrent certaines discordances entre clinique et données des examens neuroradiologiques (en l'occurrence TDM) concernant cette tumeur particulière. Les auteurs observaient une résolution des lésions alors que le patient s'aggravait cliniquement avec des manifestations encéphalitiques et décédait par la suite de l'évolution tumorale avec envahissement du LCR. Un patient de Neuwelt et al. (1986, 333) avait une récurrence après traitement sans anomalies en TDM, l'autopsie montrant cependant une infiltration diffuse du cerveau et du tronc cérébral. Thomas et Mac Pherson (1982, 434) rapportaient 5 patients ayant une infiltration tumorale extensive à l'autopsie, non identifiée par le TDM réalisé peu avant le décès. Selon Petiot et al. (1998, 361) les taux de faux négatifs du TDM dans le LCP sont de 5,9 %. Nasir et al. (2000, 329) écrivent qu'une infiltration microscopique extensive peut être trouvée dans la plupart des cas à l'autopsie, alors que, même à proximité du décès, l'imagerie neurologique sous-estime l'envahissement de la maladie et la masse tumorale, cela semblant probablement aussi le cas au moment du diagnostic et est illustré par le fait que certains patients ont une tumeur ne prenant pas le contraste (comme c'est le cas en début d'évolution pour l'un des nôtres) , et certains autres avaient, dans l'expérience des auteurs, une IRM normale (avec injection de produit de contraste) et une maladie hautement infiltrative du SNC à l'autopsie réalisée peu après l'IRM et, pour certains, corticothérapie.

Ces discordances peuvent trouver certaines explications en plus de la sensibilité propre des techniques d'examen. Le LCP est un processus hautement infiltratif et les masses tumorales peuvent ne pas être individualisables du reste du parenchyme cérébral. Le faible œdème périlésionnel (avec ou sans corticothérapie) et l'effet de masse souvent absent du fait du caractère diffus de la tumeur. Enfin, et cela est particulièrement vérifié après un traitement, la tumeur est souvent révélée par la prise du produit de contraste, or celle-ci n'est pas le fait d'une néovascularisation tumorale mais reflète la rupture de la barrière hémato-encéphalique (caractère fenêtré des capillaires du LCP montré par Sugahara et al. , 1999, 429), cette dernière étant rapidement réparée après traitement (5 semaines selon Ott et al. , 1992, 350).

Localisations cérébrales des lésions.

Sur 91 localisations lésionnelles répertoriées chez nos patients, 56 % ont une tumeur unique et 44 % ont plusieurs lésions. 22 lésions (24,2 %) sont profondes, 14 (15,4 %) sont périventriculaires, 8 (8,8 %)

atteignent le corps calleux, 8 les noyaux gris centraux, 5 (5,5 %) sont corticales, 13 (14,3 %) frontales, 11 (12,1 %) pariétales, 5 (5,5 %) temporales et 3 (3,3 %) occipitales, sous tentorielles dans 6 (6,6 %). La localisation au corps calleux est rare et serait relativement évocatrice du diagnostic (Ciftçi et al. , 1998, 100). Bogdahn et al. (1986, 60) rapportent que 68,6 % des lésions sont supratentorielles, 14,4 % sous-tentorielles et 16,8 % aux espaces sous arachnoïdiens et aux méninges. Dans la série de Hochberg et Miller (1988, 229) 84,8 % des patients ont des localisations supra-tentorielles, 15,2 % infra-tentorielles, et 18,2 % ont des tumeurs de chaque coté de la tente du cervelet alors que 50 % des patients avaient des lésions multiples. Jiddane et al. (1986, 237) rapportent des taux de 40 % de lésions situées dans les lobes frontaux, 17 % aux lobes temporaux, 16 % aux noyaux gris centraux, 17 % d'extension aux leptoméninges et 7,7 % d'infiltration sous épendymaire.

Murray et al. (1986, 324) revoient 424 cas de la littérature. La tumeur est unifocale dans 66,5 %, supratentorielle dans 52,1 % (frontale dans 26 %, temporale dans 15,4 %, pariétale dans 14 %, occipitale dans 4,5 %, elle atteint les noyaux gris centraux dans 13,8 %, la glande pinéale dans 0,5 %), sous tentorielle dans 14,4 % (cérébelleuse dans 80,3 %, elle atteint le tronc cérébral dans 16,4 %, la moelle épinière dans 3,3 %, essentiellement cervicale haute. Elles sont multiples dans 33,5 % touchant les deux hémisphères dans 57 % des cas.

Dans cette étude 12 % des patients ont une atteinte méningée diffuse et autant une tumeur périventriculaire diffuse. Pour Canaple et al. (1996, 81) dans 97 % des cas la tumeur est au contact des méninges ou des structures épendymaires.

Ferreri et al. (1995 , 174) réalisent une synthèse de 18 revues de la littérature et rapportent 60 à 75 % de lésions solitaires, 50 à 60 % de localisations supratentorielles (13 à 15 % au lobe frontal, 7 à 8 % au lobe temporal, 5 à 7 % au lobe pariétal, 3 à 4 % au lobe occipital, 9 à 10 % aux noyaux gris centraux, 4 à 5 % au corps calleux, 1 à 2 % aux méninges), sous tentorielles dans 10 à 15 % (7 à 9 % au cervelet, 2 à 4 % au tronc cérébral), et 1 à 2 % à la moelle épinière. Cependant pour De Angelis (1990, 126) les localisations leptomeningées seraient nettement sous évaluées par les examens neuroradiologiques, les données des examens neuroradiologiques, cytologiques du LCR et anatomopathologiques du prélèvement montreraient des taux de 41 %, et jusqu'à 69 % en l'absence de corticothérapie (Balmaceda et al. , 1995, 27), pour ces derniers auteurs la détection d'une localisation leptomeningée est aussi fonction de l'âge des patients, et serait plus fréquente chez les plus âgés.

Thomlinson et al. (1995, 436) rapportent des dimensions allant de 9 à 80 mm (médiane de 29 mm), un contact ventriculaire pour 39,3 % des patients. Vandermarcq et al. (1997, 450) trouvent que les lésions étaient révélées par le produit de contraste dans 55,9 % des cas (ce qui semble particulièrement peu). Leur taille dépasse le centimètre dans 90 % des cas avec un maximum de 6 cm. Les limites paraissant nettes dans 87 % et régulières dans 80 % des cas.

Rarement les lésions sont visibles le long des voies nerveuses comme dans un cas de notre série (en cours d'évolution) ou dans un cas décrit par Boudawara et al. (1999, 66).

Monjour et al. (1992, 318) répartissent les atteintes cérébrales du LCP en deux catégories de nature potentiellement différentes, la première est constituée de lésions tumorales uniques ou multiples, la seconde des lésions diffusément infiltrantes de localisation périventriculaire (nous verrons l'intérêt potentiel de cette classification dans le mode de dissémination et la survenue d'une neurotoxicité tardive).

Aspects en TDM.

L'aspect spontané des lésions des malades de notre série est signalé pour 62,5 % des patients, isodense dans 6,25 % des cas, hypodense dans 28 %, hyperdense dans 28 %.

La prise de contraste est présente dans 78,1 % des cas, homogène dans 48 %, hétérogène dans 24 %, intense dans 20 %.

L'œdème est signalé dans 62,5 % des cas, important dans 40 %, l'effet de masse dans 37,5 %, important dans 25 %, modéré dans 40 %. Cependant ici la notion classique de l'œdème comme étant plus important avec l'évolution tumorale (Guérin et al. , 1996, 198) doit être revue et on pense actuellement que l'image d'« œdème » possède une composante oedémateuse réelle mais aussi une composante tumorale infiltrative diffuse.

Pour Herrlinger et al. (1998, 217) les lésions sont isodenses dans 32 %, et hypodenses dans 44 %, toutes sont rehaussées de façon marquée et homogène par le produit de contraste. L'œdème est modéré à léger dans 92,3 %. Selon Herrlinger et al. (1999, 218) les lésions sont multiples dans 28 à 40 % des cas, la prise de contraste homogène dans 56 à 100 %. Cette dernière aurait été corrélée avec la nature immunoblastique de la

tumeur selon ces seuls auteurs.

Pour Jiddane et al. (1986, 237) les lésions sont hyper ou isodenses avec un réhaussement marqué et souvent homogène, cet aspect spontané est retrouvé dans 90 % des cas selon Jenkins et Colquhoun (1998, 236). Pour Hao et al. (1999, 208) les lésions comportent des éléments hémorragiques dans 2,0 % et des calcifications dans 2,0 % des cas. Alors que Jenkins et Colquhoun (1998, 236) retrouvent des calcifications dans 2,7 % des cas, des lésions d'aspect kystique dans 8 % (5 à 10 mm), et aucun cas de lésion hémorragique (36 patients).

O'Neil et Illig (1989, 342) rapportent des taux de 67 % de lésions hypodenses et aucune hyperdense. Pour Monjour et al. (1992, 318), Ferreri et al. (1995, 174) les lésions sont le plus souvent iso ou hypodenses.

Pour Canaple et al. (1996, 81) 84 % étaient isodenses et détectées par l'effet de masse ou l'œdème périlésionnel, 16 % légèrement hyperdenses.

Pour Vandermarcq et Bataille (1997, 450) le caractère spontanément hyperdense est constaté dans 73 % des cas, isodense dans 22 % et hypodense dans 5 %.

On constate, sans pouvoir l'expliquer, la grande hétérogénéité des descriptions de l'aspect spontané des lésions de LCP. Le consensus est cependant plus évident sur l'aspect après injection du produit de contraste. La prise de contraste se produit dans 92 % selon Hochberg et Miller (1988, 229), quasiment toutes les lésions pour O'Neil et Illig (1989, 342) avec un aspect homogène dans 70 % des cas. Elle est intense dans 92 % des cas selon Monjour et al. (1992, 318), homogène dans 55 % des cas de Fine et Mayer (1993, 178), son contour est net dans 83 % des cas (Canaple et al. 1996, 81). Pour Ferreri et al (1995, 174) elle est absente dans seulement 12 % des cas.

Aspects en IRM.

L'aspect spontané en T1 est isodense dans 26 % des cas, hétérogène isodense et hypodense dans 10,5 %. En T2 il est hyperdense dans 37 %, hétérogène iso et hyperdense dans 15,8 %, hypo et hyperdense dans 5,3 %, isodense dans 10,5 %. L'aspect « en aile de papillon » est signalé dans 4,3 %.

La prise de contraste est étudiée en T1, homogène et intense dans 43,8 %, discrète dans 18,8 %, absente dans 6,25 %.

L'œdème est signalé dans 21,2 %, important dans 8,7 %, modéré dans 8,7 % et absent dans 34,8 %.

L'effet de masse est décrit dans 21,8 %, important dans 4,3 %, modéré dans 8,7 %.

Monjour et al. (1992, 318) décrivent un aspect spontanément hypointense en T1 et légèrement hyperintenses en T2. Pour Ferreri (1995, 174) le signal est iso intense en T1, pour Vandermarcq et al. (1997, 450) il est préférentiellement hypodense hétérogène.

Après injection de produit de contraste Vandermarcq et al. (1997, 450) trouvent que 2/3 des lésions prennent le contraste en T1, 29 % avec un hyposignal hétérogène, 67 % un hypersignal hétérogène et 4 % en isosignal. La prise de contraste est généralement signalée dans 92 à 100 % des cas (Johnson et al. 1997, 239).

Des cas de forme kystique sont rarement décrites (Keller et Greco, 1999, 248).

Neuwelt et al. (1986, 333) réalisent une IRM à 4 de leurs 12 patients et ne retrouvent pas d'apport diagnostique de cet examen, cependant que pour Petiot et al. (1995, 360) et beaucoup d'autres auteurs cette technique est devenue l'examen de choix dans l'exploration du cerveau et des tumeurs cérébrales (en particulier des localisations à la fosse postérieure, aux régions temporales, et bien sûr médullaires). Par ailleurs Hochberg et Miller (1988, 229) constatent que certaines anomalies ayant disparu en TDM après traitement, persistent en IRM. Le degré d'extension est mieux apprécié en IRM pour Nasir et al. (2000, 329). Cependant, même cet examen manque parfois de sensibilité (Bourg et al. , 2000, 68).

Aspects évolutifs.

50 % des patients ayant reçu une corticothérapie et ayant bénéficié d'un contrôle neuroradiologique ont présenté une régression lésionnelle, dont 14,3 % une disparition. Ces chiffres sont cependant à confronter avec ceux du groupe n'ayant pas reçu de corticoïde où l'on observe aussi des régressions spontanées dans 41 % des cas, parfois accompagnées de l'apparition d'autres lésions ou de leur augmentation de taille.

Selon De Angelis et al. (1991, 127), la corticothérapie entraîne une régression lésionnelle dans au moins 40 % des cas et celle-ci peut se manifester en 24 heures (discuté par Mac Laughlin , 2000, 300) et durer

plusieurs semaines (en rapport selon l'auteur avec l'effet lymphocytolytique des corticoïdes et non de réparation de la barrière hémato-encéphalique). L'évolution spontanée du LCP peut être fluctuante avec résolution partielle ou complète des éléments cliniques ou radiologiques, mais cette régression reste toujours temporaire (Neuwelt et al. 1986, 333).

Autres techniques d'examen.

Sont abandonnées, à l'heure actuelle et en routine, la scintigraphie, l'angiographie cérébrales et la myélographie. Une de nos patientes avait bénéficié de la seconde dans le cadre d'une tentative d'embolisation avant chirurgie d'exérèse de ce qui avait été pensé être un méningiome, dans ce cas il n'y avait pas de vascularisation tumorale à partir de la carotide externe. Letendre et al. (1982, 283) trouvent une tumeur faiblement vascularisée dans 46,9 %, une masse avasculaire dans 46,9 % et l'absence d'anomalie dans 6,2 %. Les chiffres sont plus souvent proches de 70 % de masse avasculaire et ceci s'explique pour Ferreri et al. (1995, 174) par le fait que le LCP présente une vascularisation de petit calibre inaccessible à l'angiographie.

D'autres examens sont potentiellement intéressants, améliorant la sensibilité de dépistage, ou permettant d'évoquer plus facilement le diagnostic, voire enfin de tenter de faire le diagnostic différentiel avec d'autres lésions, en particulier en cas d'immunodépression au cours de l'infection par le VIH. C'est le cas de la SPECT (Maher et Fine, 1999, 302), de la TEP (Roelcke et Leenders, 1999, 392), de la tomoscintigraphie monophotonique (Kitanaka et al., 1992, 251). Le recul et le nombre de publications sur ces sujets sont cependant encore insuffisants pour se prononcer sur l'intérêt réel de ceux-ci, et en cas d'immunosuppression la recherche du génome de EBV dans le LCR supprime actuellement les autres techniques dans ce contexte de tumeur cérébrale.

Eléments ophtalmologiques.

25,8 % de nos patients ont une atteinte oculaire, pour 9,4 % elle préexiste aux signes cérébraux, pour 9,4 % elle est concomitante, découverte au bilan initial, enfin 6,3 % présentent cette atteinte (non histologiquement prouvée) en cours d'évolution. Une patiente avait présenté une atteinte binoculaire lymphomateuses successives avérées 5 et 1 mois précédemment à la découverte du LCP ; lors du nouvel examen à la lampe à fente, les signes oculaires avaient disparu après vitrectomie bilatérale et corticothérapie (et ne sont pas réapparus au cours du suivi de 49 semaines après le J0 de la CA avant le décès dû à l'évolution tumorale cérébrale).

L'interprétation des anomalies oculaires observées lors de l'examen à la lampe à fente reste délicate, et en particulier l'atteinte oculaire survenant (ou démasquée) en cours de traitement. S'agit-il d'atteintes lymphomateuses actives réellement apparues en cours de traitement ou de lésions lymphomateuses passées initialement inaperçues et dont les « cicatrices » sont révélées par le traitement ? Dans le cas où il s'agit d'une atteinte inaccessible à l'examen lors du diagnostic initial, en l'absence de révélation ultérieure l'atteinte oculaire est-elle sous diagnostiquée pour l'ensemble du groupe de 32 patients ? (alors que le traitement est actif au moins sur une partie d'entre eux et que les autres décèdent de l'évolution tumorale cérébrale ou de phénomènes intercurrents mais jamais de l'atteinte oculaire qui reste au plus quiescente). S'agit-il d'une réelle progression de la maladie en cours de traitement. Cette hypothèse mérite d'être nuancée en fonction de la localisation. Nos deux patients ont une atteinte uniquement du tractus uvéal et en aucun cas rétinienne, or Matsuo et al. (1998, 310) observent que, alors que les infiltrats au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien se résolvent sous traitement (chimiothérapie systémique), les anomalies vitréennes semblent plus difficile à faire disparaître, les deux patientes n'ayant pas eu de récurrence oculaire et étant en vie au moment de la clôture de notre étude et ces manifestations restant non évolutives, on peut estimer qu'il est probable que dans ces deux cas il s'agissent de lésions séquellaires, à moins qu'il ne s'agisse de manifestations d'infiltrats de cellules inflammatoires chargées de faire disparaître les quelques débris cellulaires lymphomateux résiduels après traitement et passés initialement inaperçus. Bien entendu, on peut aussi penser que le recul évolutif est insuffisant et qu'une évolution oculaire ultérieure puisse encore se démasquer.

L'atteinte oculaire est observée dans 10 à 20 % des cas de LCP (Hochberg et Miller, 1988, 229), pour Ferreri et al. (1995, 174) 20 % des patients ont des signes évidents à l'examen initial et l'examen à la lampe à fente révélera l'atteinte oculaire dans 6 %. Les signes fonctionnels sont généralement un trouble visuel dans

21 % des cas, une baisse de l'acuité visuelle ou une atteinte du champ visuel dans 29 % des cas (Hough et al. , 1999, 231), par atteinte des structures oculaires (préférentiellement le vitré ou la rétine et en particulier entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire) ou plus rarement des faisceaux visuels (Herrlinger et al. 1999, 218). L'atteinte des annexes oculaires est exceptionnelle au cours des LCP (Hoang-Xuan et al. , 1996, 225). Le diagnostic évoqué est le plus souvent celui d'uvéïte parfois de chorio-rétinite (comme ce fut le cas pour une de nos patientes). Ils peuvent précéder de plusieurs mois ou années les signes cérébraux (O'Neil et Illig , 1989, 342) , jusqu'à 10 ans (rapporté par Monjour et al. , 1992, 318), 79 % des cas sont bilatéraux. Les auteurs rapportent 11 % de patients pour lesquels les manifestations oculaires précédaient celles du LCP et 6 % d'atteintes oculaires asymptomatiques découvertes au bilan initial. Pour Ferreri et al. (1995, 174) 80 % des patients ayant un lymphome intraoculaire développeront un LCP.

Le diagnostic repose sur l'examen à la lampe à fente et l'examen anatomopathologique du prélèvement réalisé lors de la biopsie vitréenne, voire choroïdienne. Cependant il est parfois pris en défaut comme pour un patient rapporté par Shibamoto et al. (1990, 410) qui présentait des symptômes visuels deux mois avant le diagnostic de LCP, mais l'examen à la lampe à fente répété à un mois d'intervalle s'avérait incapable de montrer des anomalies, la preuve de la présence («récidive») de la maladie dans la rétine ne fut obtenue que 8 mois plus tard. Ce cas illustre l'intérêt potentiel de l'échographie oculaire.

L'échographie oculaire, non mise en œuvre au cours de notre étude, semble potentiellement intéressante tant pour le diagnostic de l'atteinte oculaire (localisation rétinienne) du LIO-LCP que pour l'évolution sous traitement (Peterson et al. 1993, 359 , Ursea et al. 1997, 443). Pour ces derniers auteurs l'atteinte du pôle postérieur de l'œil pourrait être un facteur de progression plus rapide de la maladie et une plus mauvaise évolution alors que Matsuo et al. (1998, 310) rapportent une étude où les faits pourraient aller contre ce premier constat, mais pour lesquels il doit être tenu compte du traitement.

Examens biologiques.

Biologie sanguine.

Dans notre série la seule anomalie présentée sur l'hémogramme est une hyperleucocytose dans 9 cas (28,1 %). Le taux d'hémoglobine, les plaquettes sanguines sont dans les valeurs considérées normales. La fonction rénale de nos patients n'est pas altérée, et un seul patient présente une anomalie hépatique consistant en une discrète élévation des ALAT (45 UI/l pour une normale inférieure à 35), ce patient étant obèse, diabétique et le compte rendu du TDM abdominal rapportait des «images de stéatose hépatique». Dans la littérature, la seule perturbation de ces marqueurs est signalée par Canaple et al. (1996, 81) qui rapportent que 18 % de leurs patients avaient une lymphopénie sévère (moins de 1000 /mm³) la plupart ayant reçu une corticothérapie.

Nous ne considérerons que la vitesse de sédimentation à la première heure. Celle-ci dépasse légèrement la valeur supérieure de la normale dans 3 cas, dont un venait de subir une tentative d'exérèse chirurgicale à crâne ouvert. La protéine C réactive est supérieure à 4 dans 7 cas dont un en postopératoire. Les données concernant la VS ne sont pas spécifiées dans les articles consultés. L'intérêt de la PCR dans le lymphome systémique est avéré (Bataille et Klein, 1993, 40 , Legouffe et al., 1998, 280) et fait actuellement partie des facteurs reconnus pronostiques dans la maladie, ce qui n'est pas encore le cas dans le LCP, où les données ne sont pas non plus disponibles. Ces derniers auteurs montrent une relation entre IL 6 et PCR, mais aussi IL 6 et LDH.

33,3 % des patients ont une gammapathie monoclonale. Pour Haïoun et Reyes (1992, 204) sa présence est, dans le lymphome systémique, fonction du degré de différenciation plasmocytaire. Le seul patient de notre série ayant une forme immunoblastique ne présentait pas une telle anomalie. Ces données ne sont pas disponibles dans les études à notre disposition, hormis celle de Socié et al. (1990, 419) qui signalent 3 cas sur 35 (8,6 %). Les données rapportées portent sur le dosage des immunoglobulines sériques, Neuwelt et al. (1986, 333) signalent une diminution des Ig A dans 66,7 % et une élévation des Ig G dans 16,7 %. Par ailleurs deux patients présentent initialement des perturbations immunologiques sous la forme d'un anticoagulant de type lupus (asymptomatique) pour l'un et l'autre avait présenté une anémie hémolytique. Si ces anomalies sont connues au cours des lymphomes systémiques (Nouts et al., 1998, 339) elles ne sont pas décrites au cours du LCP dans les publications consultées.

Anomalies du LCR.

Dans notre série la glycorachie dépasse la valeur normale dans 71,9 % des cas (nous avons déjà évoqué les réserves apportées à ces données), la protéinorachie dans 78,13 %. La cytorachie est anormalement élevée dans 53 % des cas, à prédominance lymphocytaire dans 34,4 % et de polynucléaires dans 6,3 %.

Les anomalies du LCR existent dans 80 % des cas selon Monjour et al. (1992, 318) qui rapportent des taux de protéinorachie pouvant atteindre 7 g/l, dans 40 à 85 % des cas selon Herrlinger et al. (1999, 218), 60 % selon Dessablens et al. (1996, 147), 78,1 % dans la série de Thomlinson et al. (1995, 436), dans 80 % des cas de Hobson et al. (cités par O'Neil et Illig, 1989, 342), 83 % selon Canaple et al. (1996, 81), 85 % pour De Angelis et al. (1997, 130). Le taux de 1 g/l est dépassé dans tous les cas de Hochberg et Miller (1998, 229). Elle est significativement corrélée avec la présence de tumeur leptoméningée pour Balmaceda et al. (1995, 27).

La glycorachie est parfois abaissée, dans 15 % des cas selon Herrlinger et al. (1999, 218), 10 % selon Balmaceda et al. (1995, 27), 12,5 % pour Thomlinson et al. (1995, 436). Pour Ferreri et al. (1995, 174) elle est réduite uniquement en cas d'infiltration méningée diffuse. Yoshida et al. (2000, 465) évoquent deux hypothèses à cette baisse de la glycorachie, soit consommation du glucose par les cellules lymphomateuses, soit perturbation de son transport au travers de la barrière hémato-encéphalique.

La cytorachie est élevée dans 40 % des cas de Hobson et al. (cités par O'Neil et Illig, 1989, 342), pouvant atteindre 300 éléments par mm³ selon Monjour et al. (1992, 318). Elle est anormalement élevée dans 16 % des cas de Bataille et al. (1997, 35), 50 % selon Ferreri et al. (1995, 174), Balmaceda et al. (1995, 27) rapportent des taux de 54 % dans le LCR prélevé au niveau lombaire et seulement 34 % en cas de prélèvement ventriculaire.

Des bandes oligoclonales peuvent occasionnellement être trouvées à l'immunoélectrophorèse du LCR (27 % des cas selon Balmaceda et al., 1995, 27). Dans les lymphomes systémiques, les Immunoglobulines monoclonales présentes dans le sang ne sont pas toujours sécrétées par les clones lymphocytaires malins (Haïoun et Reyes, 1992, 204).

Pour Whitcup et al. (1997, 459) le taux de IL 10 est supérieur à celui de l'IL 6 en cas de lymphocytes malins dans le LCR. En cas de rapport IL 10 /IL 6 supérieur à 1 la présence de lymphocytes malins dans le LCR serait 8 fois plus fréquente que dans le cas inverse.

Enfin la survenue d'effets indésirables est rare lors de la ponction de LCR, Balmacéda et al. (1995,) n'en rapportent aucun lors de prélèvements souvent itératifs réalisés chez 95 patients (1 seul patient ayant une volumineuse tumeur de la fosse postérieure ayant été récusé pour ce geste).

LDH et β 2 microglobuline.

Dans le sang.

Dans notre série les taux sanguins de LDH étaient dépassés dans 50 % des cas et ceux de la β 2 μ dans 6,7 % (sans explication autre à ces élévations).

Les LDH et la β 2 μ font partie des facteurs pronostiques du lymphomes systémique (Coiffier et Lepage, 1989, 103).

Dans le sang Dessablens et al. (1996, 147) rapportent que le taux normal de LDH dépassait la valeur normale dans 36 % des cas.

Dans le LCR.

Dans le LCR, Mavligit et al. (1980, 311) montraient une élévation de la β 2 μ en cas d'envahissement du SNC par des métastases de lymphomes systémiques ou de leucémies. Herrlinger et al. (1998, 217) signalent une élévation des β 2 μ jusque dans 50 % des cas de LCP et des LDH dans 16 à 36 %, une élévation de la β glucuronidase dans 26 %. Neuwelt et al. (1986, 333) rapportent des valeurs de LDH anormalement élevées dans 33,3 % et de la β 2 μ dans 16,6 %. Balmacéda et al. (1995, 27) rapportent une élévation de la β 2 μ dans

le LCR dans 18 % des cas de LCP non corrélée à la présence d'une atteinte leptoméningée, alors que le taux de la fraction 5 des LDH (élevé chez 36 % des patients) était significativement associé à cette atteinte.

Stigmates de EBV.

Dans notre étude tous les patients présentent les stigmates d'une infection EBV ancienne, Bataille et al. (1997, 31) rapportent une positivité de 7,7 %.

En l'absence d'immunodépression la recherche d'une infection à EBV n'a que peu d'intérêt, cependant la présence du génôme de l'EBV recherché par PCR dans le LCR serait quasi-pathognomonique du LCP chez le sidéen et potentiellement chez tous les immunodéprimés (Hochberg et al., 1983, 228, Corn et al., 1995, 107). Cette recherche, pratiquée systématiquement, pourrait en cas de positivité permettre de détecter un état d'immunodépression sous-jacent (non seulement dû au HIV puisque sa recherche est devenue systématique en cas de LCP) et jusque là non soupçonné et d'adapter le traitement (celle-ci restant à déterminer).

Autres.

Outre les LDH, la β 2 μ , d'autres marqueurs du lymphome sont utilisés, la β glucuronidase est rapportée élevée en cas d'infiltration méningée (Ferreri et al., 1995, 174, Balmaceda et al. 1995, 27).

Citons l'intérêt potentiel du dosage d'autres molécules.

Lossos et al. (2000, 292) étudient le taux de LDH 5 dans le LCR, la limite de cette fraction de 2,8 % permet une sensibilité de 93 % et une VPN de 98 % pour la détection d'une atteinte cérébrale de lymphome systémique (ou de leucémie). Le taux de la fraction 5 des LDH dans le LCR (anormal dans 36 % des cas) est, pour Balmaceda et al. (1995, 27), significativement corrélé à la présence de métastases leptoméningées au cours du LCP.

Murase et al. (1998, 322) rapportent une élévation de la fraction soluble de la molécule CD. 27 dans le LCR de patients ayant une tumeur cérébrale, cependant ce taux était supérieur à 15 Unités /ml (médiane de 84,5 U /ml, 17 à 484) chez tous les patients atteints de LCP et chez aucun de ceux atteints d'une autre tumeur (42 patients dont 12 ayant un LCP). Les auteurs rapportent les résultats de Kernstern et al. qui correspondaient aux leurs, une élévation de cette molécule était aussi observée en cas de métastase méningée de lymphome systémique.

Les données actuelles rapportant le rôle potentiel de l'IL 6 dans la genèse lymphomateuse et dans le pronostic de la maladie, et ses relations avec le taux de PCR et celui de LDH (Legouffe et al., 1998, 280) pourraient en faire un marqueur de l'activité et éventuellement de la masse tumorale au cours de certains LCPs, une autre possibilité serait de doser les fractions soluble libre et liée du récepteur de l'IL 6. Whitcup et al. (1997, 459) rapportent une élévation du taux d'IL 6 dans le sérum et le vitré de patients ayant une inflammation oculaire alors que celui de l'IL 10 ne l'est qu'en cas de lymphome intraoculaire. Leur étude porte sur 11 patients atteints de LCP. Ils rapportent que le rapport IL10 /IL 6 est supérieur à 1 dans le LCR dans 54,5 % des LCP avec cellules malignes (comparés à 13,2 % en l'absence de ces cellules, $p = 0,01$) et que dans ce cas le risque d'envahissement du LCR est 8 fois plus important que lorsque le rapport est inférieur ou égal à 1.

Kranz et al. (2001, 257) rapportent une technique d'immunohistochimie en gel de polylysine permettant l'identification de 1 cellule lymphomateuse par ml de LCR aussi bien que de corps apoptotique dérivé de ces cellules.

Examens anatomopathologiques.

LCR.

Dans notre série l'examen cytologique du LCR ne retrouve de cellules lymphomateuses que dans 3,1 % des cas et possiblement lymphomateuses dans 3,1 %, 6,3 % des patients ont des cellules atypiques.

Thomlinson et al. (1995, 436) n'identifient aucune cellule lymphomateuse dans le LCR de leurs 89 patients, O'Neil et Illig (1989, 342) rapportent le taux de 10 % de cellules lymphomateuses dans le LCR parmi leurs patients, il est de 18 % pour Dessablens et al. (1996, 147), 18,2 % pour Michalsky et al. (1990,

315), 25 % pour Bessell et al. (1996, 46) , dans 35 % des cas selon Herrlinger et al. (1999, 218), 42 % (55 % sur le LCR lombaire et 45 % sur le LCR ventriculaire) selon Balmaceda et al. (1995, 27) qui rapportent que cet examen établit le diagnostic pour 14,5 % des patients (ainsi que la présence de cellules atypiques dans 15 % des cas et 38 % avaient des cellules réactives). Les taux de cette dernière étude paraissent particulièrement élevés, mais ils doivent être rapportés à celui de 28 % de patients qui, dans ce travail, avaient des signes cliniques d'atteinte leptoméningée. De Angelis et al. (1990, 126) rapportent que la répétition des prélèvements (3) porte à 66,7 % la présence de cellules lymphomateuses dans le LCR. Cependant pour O'Neil (2000, 347) le taux de patients présentant des cellules lymphomateuses dans le LCR a toujours été supérieur au Memorial Sloane Kettering Cancer Center (lieu d'exercice des docteurs Balmaceda et De Angelis lors des publications de leurs articles) à ceux retrouvés dans les autres centres. L'usage de l'immunohistochimie semble augmenter la rentabilité de l'examen cytologique en mettant en évidence la monoclonalité de la population lymphomateuse (De Angelis et al. 1990, 126 , Hochberg et Miller, 1988, 229). Selon Guha-Takurta et al. (1999 , 199) la cytofluorométrie identifie une population lymphocytaire monoclonale chez 7,7 % des patients atteints de LCP. Paulus et al. (1999, 355) rapportent une sensibilité de 50 % et une spécificité de près de 100 % de l'usage de la PCR (polymerase chain reaction) dans l'identification de la monoclonalité de la population étudiée (à partir des gènes des chaînes d'immunoglobulines pour les lymphocytes B et de ceux du T CR pour les lymphocytes T).

Prélèvement vitréen.

Le prélèvement vitréen est réalisé dans 6,25 % (2 patients) et apporte le diagnostic dans la moitié des cas que nous avons étudié. Le typage immunologique n'était pas possible sur le prélèvement du fait d'une quantité insuffisante. A noter cependant que chez le second patient, le diagnostic ayant été porté sur le prélèvement cérébral, le re-examen des tissus oculaires en connaissance du diagnostic permettait de confirmer cette atteinte.

Le diagnostic de LIO reste difficile sur le liquide de vitrectomie, ce d'autant que l'examineur n'aura pas été prévenu du diagnostic évoqué (Akpek et al. , 1999, 7) . Glass et al. (1996, 193) rapportent une vitrectomie chez 3 patients pour une uvéite chronique d'origine lymphomateuse et le diagnostic fait dans un seul cas. Dans la série de Soussain et al. (1996, 422) la vitrectomie est réalisée pour 10 patients et doit être répétée dans 4 cas pour établir le diagnostic, Whitcup et al. (1997, 459) citent des taux de 30 % de faux négatifs lors de l'examen anatomopathologique du liquide vitréen. Fishburn et al. (1997, 180) estiment que la biopsie choroïdo-rétinienne peut être utile au diagnostic en l'absence de lésions cliniques et après échec de la vitrectomie, ce qui est à rapprocher des observations de Matsuo et al. (1998, 310) que nous avons déjà exposé. Cependant la présence de cellules lymphomateuses dans le vitrée ou la rétine peut entraîner une réaction inflammatoire source supplémentaire d'erreurs diagnostiques. Whitcup et al. (1997, 459) étudient aussi la valeur du rapport IL 10 /IL 6 chez 5 patients atteints de LIO, en cas de LIO le rapport est supérieur à 1 dans tous les cas et dans aucun des 13 cas d'uvéite non lymphomateuse ($p < 0,001$), leur étude permet aussi d'envisager le rôle de l'IL 10 comme facteur pronostique. Citons l'intérêt potentiel d'une éventuelle adaptation au prélèvement vitréen de la technique exposée par Kranz et al. (2001, 257) pour la recherche de cellules lymphomateuses dans le LCR.

Les complications potentielles de la vitrectomie citées dans la littérature consultée sont l'infection, le décollement rétinien, l'hémorragie rétinienne , la survenue d'une cataracte (Ursea et al , 1997, 443). Leur incidence n'est cependant pas évoquée.

Biopsie cérébrale.

La biopsie cérébrale est réalisée dans 90,6 % des cas, stéréotaxique dans 81,3 %. Elle ne permet pas le diagnostic dans 8 % des cas lors du premier geste (réalisé sous corticothérapie). Dans un cas le diagnostic porté est celui de gliome. Nous observons 14 % de complications après biopsie stéréotaxique et 66,7 % après tentative d'exérèse totale ou partielle, aucune ne laissant de séquelles à moyen terme chez les survivants.

Toutes les études confirment l'abandon progressif de la biopsie à crâne ouvert au profit de la biopsie stéréotaxique, et dans notre étude les diagnostics proposés (établis sur les données clinico-bio-neuroradiologiques) des trois patients n'ayant pas bénéficié de cette dernière étaient autres que celui de LCP et justifiaient une tentative d'exérèse. Cette attitude, privilégiant la biopsie stéréotaxique lorsque le diagnostic évoqué ne justifie pas d'emblée l'exérèse chirurgicale (gliome, Blumenthal et al. , 1998, 59), est

expliquée par quatre éléments. D'abord la localisation souvent profonde et difficilement accessible par d'autres techniques, puis l'absence d'intérêt thérapeutique admise par tous d'une tentative d'ablation chirurgicale du LCP, ensuite la mise au point de techniques immunohistochimiques permettant le diagnostic sur de petits prélèvements, enfin le taux de complications de la première nettement inférieur à celui de la seconde pour laquelle De Angelis et al. (1992, 128) rapportent un taux de 46 % dont 17 % qualifiées de sévères. Pollack et al. (1989, 371) rapportent la survenue d'une seule complication post opératoire au cours de 15 crâniotomies (et 12 biopsies stéréotaxiques) sous la forme d'hématome de la fosse postérieure chez un patient avec coagulopathie préexistante. Pour Fine et Mayer (1993, 178), Ferreri et al. (1995, 174) la biopsie stéréotaxique est suivie de complications significatives dans moins de 2 % des cas. Les taux de complications les plus importants étant rapportés par Krogh-Jensen et al. (1995, 259) avec 2 décès post opératoires immédiats, 3 patients atteints de déficits neurologiques sévères, 2 d'une épilepsie symptomatique, 2 d'une hydrocéphalie, 1 d'une ostéite, 1 d'un saignement au site de résection, et 1 d'une insuffisance hypophysaire sur 33 patients ayant bénéficié d'une crâniotomie, alors qu'aucune complication ne survenait pour les 13 ayant une biopsie stéréotaxique. Rarement ont aussi été décrites des métastases cutanées au site de ponction après biopsie stéréotaxique (Neuwelt et al. 1986, 333).

Cependant certains auteurs rapportent les réticences de leurs collègues neurochirurgiens vis à vis de la biopsie même stéréotaxique en cas de lésions profondes. Shibamoto et al. (1999, 411) observaient deux cas de saignements intratumoraux avec hémiparésie dont une non régressive, dans un groupe de 20 patients. Kulkarni et al. (1998, 262, 1999, 263) rapportent leur expérience avec 102 patients dont 9 LCP, qui bénéficiaient d'un TDM dans les 24 heures suivant la biopsie stéréotaxique. 5,9 % des patients avaient un déficit neurologique post opératoire immédiat et 2,9 % retardé (dans les deux jours après l'intervention, mais 59,8 % présentaient une hémorragie asymptomatique pour les autres. Ces chiffres sont à relativiser car ils intègrent des tumeurs de nature différentes et selon Warnke et al. (1999, 455) les hémorragies seraient plus fréquentes dans les gliomes de bas grade (4,5 %) survenant dans 1,5 % suite à une biopsie stéréotaxique. Ces chiffres sont aussi discutés par Kreth et Muacevic (1999, 258) qui soulignent le rôle de la localisation des lésions sur la survenue de complications.

En cas de paucité du prélèvement, le diagnostic pourrait être établi par la réalisation d'empreinte à partir de l'échantillon (Namiki et al. , 1987, cités par Vergier et al. , 1990, 451) réservant alors celui-ci aux études immunohistochimiques voire de génétique moléculaire.

Macroscopiquement les tumeurs sont souvent en contact avec les ventricules ou les leptoméninges (Mendenhall et al. , 1983, 313, O'Neil et Illig, 1989, 342, Bataille, 1997, 33), elles le sont toujours (surface épendymaire) pour Balmaceda et al. (1995, 27), l'atteinte leptoméningée la plus commune étant focale ou en plaques, mais des formes diffuses peuvent être observées. Les nodules tumoraux ont des limites mal définies avec des zones hémorragiques et de nécrose (Hochberg et Miller, 1988). Cependant pour Miller et al. (1994, 317) l'examen macroscopique ne permet pas de distinguer l'envahissement réel de la tumeur.

En microscopie, Hochberg et Miller (1988, 229) observent que les cellules tumorales infiltrent le parenchyme cérébral bien au-delà des limites macroscopiques de la tumeur, que celles-ci semblent progresser le long des espaces périvasculaires sous formes de manchons. En particulier autour des petites artères, des artérioles et des veinules (Miller, 1994, 317). Il existe parfois des plaques confluentes de cellules tumorales. Cette localisation périvasculaire disparaît au centre de la tumeur (Hochberg et Miller, 1988, 229) la tumeur se présentant sous la forme de plages diffuses de cellules tumorales. Les formes nodulaires déjà peu décrites dans les publications anciennes ont disparu par la suite et presque tous s'accordent pour ne retrouver que des formes diffuses, sans que l'on puisse alors mettre en cause l'intervention des classifications histologiques dans ces modifications.

Les berges de la masse infiltrante contiennent souvent un mélange de cellules tumorales, de petits lymphocytes réactifs et d'astrocytes réactifs. Une réaction gliale avec de gros astrocytes atypiques était parfois vue sur les berges du lymphome. La biopsie stéréotaxique de ces régions pouvant conduire à un diagnostic erroné d'astrocytome. Les manchons périvasculaires de cellules s'étendent souvent dans l'adventice et la média de la paroi des vaisseaux atteints, cette caractéristique étant aussi parfois observée en cas d'encéphalite toxoplasmique ou d'encéphalite aspergillaire, ainsi que dans des artérites auto-immunes atteignant le SNC (telles que PAN, neurolypus, angéites granulomateuses).

Des couches concentriques de fibres de réticuline dans les infiltrats périvasculaires, qui ont été considérés comme un caractère diagnostique, sont souvent discrètes ou absentes. Les dépôts de réticuline sont parfois observés dans les cas d'encéphalite toxoplasmique ou d'encéphalite aspergillaire.

Shibata et al. (1989, 412) étudient une série personnelle de 9 patients atteints de LCP et rapportent que la lésion est constamment en contact avec l'épendyme ou avec les espaces sous arachnoïdiens. L'étude

microscopique de trois patients révélait une infiltration de la couche sous épendymaire des ventricules latéraux et des troisième et quatrième ventricules par les cellules lymphomateuses. Les plexus choroïdes en entiers étaient envahis par les cellules tumorales, il y avait de multiples îlots de cellules similaires envahissant la substance blanche périventriculaire. Les espaces sous arachnoïdiens étaient remplis de cellules lymphomateuses. Dans de nombreuses zones les espaces de Virchow-Robin et la pie-mère étaient rompus, et l'invasion de la substance grise sous jacente par les cellules tumorales était observée. L'ultrastructure des vaisseaux sanguins du LCP montrait la présence de vaisseaux fenêtrés dans le LCP identiques à ceux retrouvés dans les plexus choroïdes ou les espaces sous arachnoïdiens.

L'identification des processus infectieux nécessite l'usage de colorations spéciales pour les bactéries (coloration de Gram), les spirochètes de la syphilis ou de la maladie de Lyme (diétalique, Warthin-Starry ou des méthodes similaires), ou les champignons (PAS ou méthanine argent). L'immunohistochimie et dans un cas la microscopie électronique étaient nécessaires pour le diagnostic de toxoplasmose ou pour certains virus (HSV 1 ou 2, CMV, VZV, ou HIV). Les colorations de la myéline et des axones peuvent s'avérer nécessaires pour identifier des plaques de démyélinisation contenant des lymphocytes atypiques. L'usage de toutes ces techniques spéciales pour identifier les organismes infectieux ou la démyélinisation sont parfois requises pour les patients chez lesquels les infiltrats réactifs incluaient de nombreuses cellules atypiques et simulant ainsi un lymphome.

Selon Herrlinger et al. (1999, 218) des métastases leptoméningées du LCP sont détectées chez 42 % des patients (par l'anatomopathologie ou l'IRM), dans 13 % seulement par la biopsie dans la série de Balmaceda et al. (1995, 27) qui rapportent aussi que dans ce cas l'examen anatomopathologique du LCR restait sans cellules malignes, alors que pour Jiddane et al. (1986, 237) l'infiltration leptoméningée est constante à l'autopsie.

Tous les auteurs s'accordent sur le rôle délétère de la corticothérapie sur le diagnostic histologique, tant sur le recul diagnostique et la prise en charge que sur les difficultés d'interprétation. Sont alors fréquemment observés des aspects atypiques avec cavitations microkystiques, une gliose, la présence de lymphocytes T réactionnels (Cuny et al., 1998, 117). Cette dernière pouvant expliquer certaines observations dans notre série de patients.

Classifications.

Dans la série ici étudiée, 89,3 % des patients ayant un lymphome diagnostiqué par l'examen anatomopathologique présentent un lymphome de type B, 7,1 % (2 patients) un lymphome de type T (dont 1 de type périphérique), pour 3,6 % le typage immunologique ne peut être réalisé. Dans la classification de Kiel le sous type centroblastique est nettement prédominant (84 %, polymorphe dans 60 %). Dans la classification de la FIUC 60 % de sous type G, suivi du type H avec 32 %.

L'examen anatomopathologique des prélèvements permet le plus souvent d'établir le diagnostic. Cependant des échecs existent, dûs à de multiples raisons (possibilités du prélèvement ou localisation périphérique à la tumeur, quantité de tissus, traitements préalables, atypies lors de l'examen microscopique ou immunohistochimique). Ceci survient dans 9,4 % des cas de De Angelis et al. (1990, 126) 13,1 % pour Shibamoto et al. (1999, 411).

De nombreuses difficultés limitent les comparaisons des sous types anatomopathologiques, les classifications différentes avec leur évolution temporelle à mesure de la mise en place de nouvelles semblent plus adaptées (les correspondances entre elles étant incomplètes, Menet et al. 1997, 314), la variation interobservateur et l'autoreproductibilité de chacune (Krueger et al. 1983, 261, Harris et al. 1994, 209, Chan et al., 1994, 90, Gaulard et al. 1998, 188, Ko et al. 1998, 254, Paulus et al., 1999, 355), les variations géographiques et probablement temporelles (Morgello et al. 1989, 321) avec la nette régression des formes de bas grade de malignité, enfin l'éventuel traitement précédant le prélèvement et en particulier la corticothérapie qui masque le diagnostic dans nombre de cas. Cependant le rôle de la détermination du sous-type histologique est important dans les essais thérapeutiques prospectifs compte tenu de l'hétérogénéité des lymphomes.

Camilleri-Broët et al. (1998, 80) étudient 72 patients présumés immunocompétents atteints de « Lymphomes cérébraux primitifs », concluent en la présence d'une maladie de Hodgkin, de 3 lymphomes à cellules T (4 %), le sous-type histologique est centroblastique dans 75 % des cas dont 61 % polymorphes,

8 % de formes immunoblastiques, 1 % de lymphomes de Burkitt, 3 % de formes lymphocytiques. Onda et al. (1999, 349) rapportent les cas de 26 patients immunocompétents tous avaient un LMNH de type B, 57,7 % de forme G, 26,9 % de E, 11,5 % de F et 3,9 % de forme H. Blay et al. (1997, 56) observent 90 % de lymphomes diffus à grandes cellules de type B dans la classification de la REAL correspondant aux groupes G et H de la W.F., plus rarement des lymphomes de Burkitt (4 à 8 %) ou de sous-type F (5 %), les lymphomes à petites cellules lymphocytiques ou centrocytiques représentant 4 à 8 %. La même équipe rapporte ultérieurement (Blay et al. , 1998, 57) des taux de 94 % de lymphomes à grandes cellules centroblastiques ou immunoblastiques, 2 % de lymphomes lymphocytiques. Cependant certains auteurs rapportent un taux élevé de 9,4 % de LCP non classés (Brada et al. 1998, 70) . Alors que la plupart des auteurs signalent la quasi-disparition des formes de bas grade de malignité, Vergier et al. (1990, 451) en observent un taux de 31 %, ils rapportent par ailleurs les grandes discordances entre les publications antérieures. Miller et al. (1994, 317) revoient les prélèvements de 104 patients atteints de LCP et notent la disparition des formes de grades intermédiaires dans la classification de la W.F. depuis 1983. Le type T est rapporté, dans les grandes séries, participer pour 1 à 2 % des LCP (Ferreri et al. , 1995, 174), 3,8 % pour Menet et al. (1997, 314). Cependant ces taux différents sont en partie expliqués par les proportions variables d'études sur coupes en paraffine et en congélation, les premières ne permettant pas toujours de réaliser des études immunohistochimiques fiables (Miller et al. 1994, 317, Bashir et al. 1989, 28). Bien que Mac Cue et al. (1993, 296) attribuent certaines particularités évolutives et de localisation au LCP de type T, la plupart des autres auteurs ne les retrouvent pas (Morgello et al. , 1989, 321, Nitta et al. 1995, 336). Par ailleurs la recherche des marqueurs du HTLV 1 est rarement réalisée en dehors des zones d'endémie et dans les cas révélés avant la mise en cause de celui-ci. Les lymphoblastes de type T doivent être différenciés des lymphocytes de type T infiltrant fréquemment la tumeur ou étant retrouvés à sa périphérie (ceux-ci, et certains de leurs sous-types, auraient un intérêt pronostique dans certains lymphomes selon certaines études (Costello et al. , 2000, 112). Il faut ici se rappeler le rôle potentiel de la corticothérapie sur la révélation de marqueurs T évoqué dans notre étude.

La plupart des auteurs rapportent les identités histologiques et immunologiques communes des LMNH systémiques et des LCP (Pollack et al. 1989, 371, Ferreri et al., 1995, 174). Cependant Bashir et al. (1996, 29) obtiennent des résultats différents entre le LCP et les LMNH systémiques lors d'une étude immunohistologique très complète, et jamais renouvelée depuis, la plupart des auteurs utilisant un panel d'anticorps permettant de reconnaître les types T ou B, sans plus de précision (Vergier et al. , 1990, 451).

Aucune relation entre aspects neuroradiologiques et sous-types histologiques n'a été confirmée (Watanabé et al. 1992, 456, Lanfermann et al. , 1997, 272). Cependant, ces classifications basées sur des descriptions morphologiques montrent leurs limites et l'avènement de techniques de biologie moléculaires devraient permettre, dans les prochaines années, d'en voir apparaître de nouvelles plus performantes et permettant des adaptations thérapeutiques plus ciblées.

Autres diagnostics évoqués par l'anatomopathologiste.

Dans notre étude, l'anatomopathologiste évoque deux possibilités diagnostiques dans deux cas (tous deux LCP à cellules T) où celle du lymphome est associée, dans un cas à celle d'une *réaction lymphocytaire d'origine virale*, à celle d'une localisation cérébrale de *leucémie lymphoïde chronique* dans l'autre. Dans un cas, cependant le diagnostic anatomopathologique est celui de *gliome* et ce, de manière univoque, le diagnostic de LCP sera cependant retenu par le comité neuro-oncologique devant le tableau clinico-bio-radiologique présenté par la patiente.

Dans plusieurs séries sont rapportés des diagnostics erronés lors de l'interprétation anatomopathologiques des prélèvements, *encéphalite granulomateuse* (Herrlinger et al. 1998, 217), *carcinome anaplasique* (Vergier et al. 1990, 451), *médulloblastome* (Onda et al. 1999, 349). Miller et al. (1994, 317) rapportent que sur 104 patients étudiés sur la période s'étalant de 1958 à 1989, le diagnostic de LCP avait été porté uniquement à l'examen post-mortem dans 19 cas (18,3 %), ces chiffres étant à relativiser à la période d'étude.

O'Neil et Illig (1989, 342) observent en périphérie de la tumeur des astrocytes hypertrophiques réactionnels qui lorsqu'ils sont suffisamment polymorphes peuvent mimer un *astrocytome de bas grade*, Monjour et al. (1992, 318), font la même observation, l'erreur inverse pouvant être faite dans certains cas d'astrocytomes, en particulier de type *gémistocytiques*, qui présentent une infiltration lymphocytaire notable. Ces cas sont à distinguer de ceux des patients ayant des pathologies avec aspect anatomopathologique particulier mais entrant dans le continuum des lymphomes (elles-mêmes sujettes à modifications de leurs places nosologiques), Letendre et al. (1982, 283) citent deux patients dont la maladie avait initialement été

classée *granulomateuse lymphomatoïde*. Comme doivent l'être ceux ayant une forme frontière au LCP, classée comme telle par certains et exclue de cette classification par d'autres, c'est le cas du *lymphome intravasculaire* ou *hémangioendothéliose maligne* (Billé et al. , 1995, 49), ou de certaines *inflammations aspécifiques* (Roman –Goldstein et al. , 1998, 393 , Miller et al. 1994, 317), sans oublier les *métastases cérébrales de lymphomes systémiques* (Skarin et al. 1977, 416).

Miller et al. (1994, 317) rapportent des diagnostics faussement positifs de LCP en cas de *tumeurs primitives neuro-ectodermiques, de carcinomes indifférenciés, d'astrocytomes à petites cellules, de mélanomes amélanotiques métastatiques, d'oligodendrogliomes anaplasiques*. Ils notent des aspects communs avec *l'encéphalite toxoplasmique* (Mara , 1994, 303), *l'encéphalite aspergillaire, certaines artérites auto immunes* (PAN, neurolupus, angéites granulomateuses) ou certaines *spirochétoses* (syphilis, maladie de Lyme) justifiant l'usage de colorations spéciales et parfois de la microscopie électronique (atteintes virales à HSV, CMV, VZV, ou HIV). En cas d'atteinte leptoméningées ils évoquent les diagnostics de *méningiomes* avec infiltrations lympho-plasmocytaire extensives, de *pseudo-tumeur inflammatoire* de la dure-mère (*granulomes à plasmocytes*, les lésions de la *maladie de Rosai-Dorfman*), la *maladie de Castelmann* et les *plasmocytomes duremériens*.

Ils ne sera pas traité ici des formes frontières des lymphomes de localisations cérébrales.

Délais.

Dans notre étude le délai entre le premier signe clinique et la biopsie (délai diagnostique) est de 94,75 jours +/- 110,7 (médiane de 53, 9 à 561 jours). Les cas où elle est la plus longue dans notre série correspondent aux patients ayant une atteinte oculaire ou une altération de l'état général fébrile isolée durant plusieurs mois ou ayant reçu une corticothérapie ayant reporté le diagnostic. Un seul patient présentait initialement des signes neurologiques isolés durant 561 jours avant le diagnostic, le seul de notre série ayant un sous-type immunoblastique et présentant un syndrome extrapyramidal.

La littérature rapporte des durées voisines, 7 à 20 mois pour Hao et al. (1999, 208) avec une médiane de 62 jours, pouvant aller jusqu'à 60 et 84 mois pour Letendre et al. (1982, 283), 1 à 25 mois pour Mendenhall et al. (1983, 313). Dans l'article de Hochberg et Miller (1988, 229) le délai médian est de 2,7 mois avec des maximum de 45, 53, 84 et 96 mois après corticothérapie, il est en moyenne de 3 mois pour O'Neil et Illig (1989, 342), 2 à 3 mois pour Chamberlain et Levin (1992, 87), 3,2 mois pour Canaple et al. (1996, 81), 3 à 5 mois pour Herrlinger et al. (1999, 218) qui signalent un délai de plus de 12 mois pour 10 % des patients. Le délai étant fréquemment plus long en cas d'atteinte oculaire initialement isolée, 7 à 48 mois (médiane 18 mois) pour Soussain et al. (1996, 422).

Localisations du LCP.

Au terme de ces examens complémentaires les localisations du LCP sont établies au sein du SNC. Dans notre étude (à recrutement neurologique) tous les patients présentaient une atteinte cérébrale, 6 (18,8 %) avaient une atteinte oculaire associée et 1 (3,1 %) des cellules lymphomateuses dans le LCR. Aucun n'ayant de signe clinique d'atteinte médullaire, son exploration n'a pas été initialement réalisée.

Balmaceda et al. (1995, 27) rapportent une atteinte leptoméningée établie au moment du diagnostic du LCP dans 42 % des cas par l'examen du LCR (la protéinorachie et la fraction 5 des LDH étant significativement corrélées à la présence de cellules lymphomateuses, $p = 0,012$ et $0,016$). Cette localisation leptoméningée est concomitante à la localisation cérébrale dans 27 % des cas, elle est isolée dans 4 %. Le diagnostic était porté sur la cytologie du LCR dans 24 % des cas, sur la présence de cette localisation à l'examen de la biopsie cérébrale dans 13 % des cas (aucun n'ayant de cellules malignes à l'examen cytologique du LCR), sur l'aspect en neuroimagerie (réhaussement leptoméningé ou périventriculaire) dans 12,5 % (dont 42 % n'ayant pas de cellules malignes dans le LCR, et un seul ayant une atteinte sur la biopsie). Un seul patient (1 %) ayant une atteinte au niveau spinale. Là aussi la corticothérapie modifiait la sensibilité des examens avec 34 % des patients recevant de la dexaméthasone ayant des signes d'atteinte leptoméningées alors que c'était le cas de 69 % des patients n'ayant pas reçu de corticothérapie depuis 15 jours ou plus.

Par définition le LCP atteint le parenchyme cérébral, les leptoméninges (certains parlent même de lymphomes leptoméningés primitifs pour les formes avec cette atteinte isolée, Lachance et al. 1991, 266), le LCR, l'œil, la moelle épinière. Dans cette dernière le LCP atteint principalement les espaces sous duraux alors qu'une localisation extradurale serait un argument en faveur d'une métastase d'un lymphome systémique, cependant des exceptions ont été décrites (Koseoglu et al. , 1998, 256). Enfin les localisations

nerveuses périphériques ne sont pas, à notre connaissance, décrites avec les localisations initiales du LCP, mais exposées séparément dans le cadre des neurolymphomatoses (Diaz-Arrastia et al. , 1992, 150, Taillandier, communication personnelle 1997), et pouvant être rapportées au cours de l'évolution du LCP (ou d'un lymphome systémique), comme c'est le cas pour au moins une de nos patientes.

Conduite à tenir préthérapeutique.

Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'examens complémentaires à la recherche d'un éventuel lymphome systémique. Les retards thérapeutiques les plus longs sont dûs à l'absence d'évocation du diagnostic de LCP et, soit à la recherche d'une tumeur primitive face à une « métastase cérébrale », soit à la réalisation d'examens complémentaires devant un tableau n'évoquant pas une tumeur cérébrale. Ces examens comportant, en partie, ceux mis en œuvre dans le cadre de la recherche d'un lymphome systémique, le retard lié à cette méconnaissance diagnostique ne peut être précisément établi du fait que les patients ont déjà bénéficié d'une partie des examens. Cependant ces délais sont approchés dans notre travail, et nous rapportons un retard moyen de 8 jours en l'absence d'évocation du diagnostic de LCP, la durée du bilan à la recherche d'un lymphome systémique est approchée par la durée de la période séparant la biopsie cérébrale du J0 du traitement d'attaque soit en moyenne 17 jours. Compte tenu des incertitudes planant sur ces délais et du fait que tous les patients ont bénéficié des examens à la recherche d'un lymphome systémique, nous n'avons pu étudier leur influence directe sur la survie.

Tous les auteurs s'accordent pour reporter autant que possible la corticothérapie au-delà de la preuve diagnostique (dans notre série la corticothérapie est suspectée d'avoir entraîné le report de la biopsie, de 5 à 14 semaines, pour 15 % des patients ayant reçu une corticothérapie pré-biopsique), la plupart sur la nécessité du bilan d'extension au SNC du LCP (imagerie cérébrale, étude cytologique du LCR, IRM médullaire en cas de point d'appel clinique, examen ophtalmologique à la lampe à fente systématique et prélèvement vitréen en cas d'anomalie à l'examen). Sans oublier les éléments cliniques dont le statut de performance évalué par l'index de Karnofsky, et d'autres tests standardisés plus ou moins approfondis et spécifiques en fonction aussi des objectifs, en particulier des effets secondaires des traitements sur les fonctions neuro-cognitives tels que le MMS particulièrement utile dans le diagnostic rapide des formes démentielles débutantes et dans leur évolution (Derouesné et al. 1999, 145), ainsi que la sérologie HIV.

On peut se poser la question de l'intérêt de l'échographie endoculaire qui apporte des éléments en faveur d'une atteinte rétinienne ou choroïdienne, même en l'absence d'anomalie vitréenne (difficile à objectiver) à l'examen à la lampe à fente (Peterson et al. , 1993, 359, Ursea et al. , 1997, 443), bien que l'intérêt de cette recherche des localisations du LCP-LIO (en l'absence de point d'appel), ne soit pas prouvé à l'heure actuelle tant en ce qui concerne la survie que la prise en charge thérapeutique. Il semble justifié de mettre en œuvre tous les moyens disponibles pour l'établir afin de pouvoir prendre en charge une récurrence ou un échec thérapeutique dans ces localisations (ce d'autant plus que nous verrons que certains traitements locaux semblent prometteurs). Certains auteurs allant même jusqu'à réaliser une angiofluorographie rétinienne (Sandor et al. 1998, 399).

Si la recherche de ces atteintes éventuelles est nécessaire pour la plupart des auteurs (Bataille , 1997, 34), beaucoup rapportent leur manque de sensibilité (Hochberg et Miller , 1988, 229). Ceci est particulièrement le cas de l'examen cytologique du LCR (ou du vitré) qui comme nous l'avons vu est positif pour 20 à 25 % des patients, alors que Schaumbourg et al. (1972, cités par De Angelis et al. 1990, 126) rapportent que l'atteinte méningée est constante au cours des autopsies. Pour Balmaceda et al. (1995, 27) l'atteinte leptoméningée est révélée dans 42 % des cas au moment du diagnostic initial, par la cytologie du LCR dans 26 % (prise en compte des cellules atypiques), la biopsie dans 13 % (ces patients n'ayant pas de cellule lymphomateuse à l'examen du LCR) et dans 12,5 % sur les données neuroradiologiques (sous forme d'un réhaussement leptoméningé ou périventriculaire à l'injection du produit de contraste), cette série cependant incluait 11,6 % des patients ayant des signes cliniques d'atteinte méningée.

Cependant, des désaccords apparaissent sur le bilan pré-thérapeutique (en l'absence d'antécédent ou de signe clinique de lymphome systémique) après confirmation diagnostique du lymphome cérébral concernant la recherche d'une atteinte systémique déclarée alors « primitive » (essentiellement par la réalisation d'un TDM thoraco-abdominal et d'une ou deux biopsies ostéo-médullaires, éventuellement d'une échographie testiculaire, Monjour et al. 1992, 318). Le dilemme devant lequel se trouve le médecin étant de retarder l'instauration du traitement d'une tumeur d'évolution généralement rapide ou d'ignorer un lymphome systémique justifiant d'une prise en charge thérapeutique différente. Dans les travaux antérieurs la plupart des auteurs rapportaient la réalisation de ces examens complémentaires, et il semble que c'est à De Angelis

et al. (1990, 126) que l'on doit avoir émis un avis différent, ainsi qu'à Morgello et al., 1989, 321, pour les lymphomes à cellules T). Ils furent rejoints par d'autres (Cher et al., 1996, 97, Blumenthal et al. 1998, 59, Pech et al. 1998, 356) qui estiment que lorsque le lymphome cérébral se présente sous la forme d'une tumeur parenchymateuse ou d'une atteinte endoculaire, la probabilité d'être face à une métastase cérébrale d'un lymphome systémique est de 2 à 3 % et que cette éventualité ne modifie pas la conduite thérapeutique, la tumeur cérébrale conditionnant le pronostic (Nasir et al. 2000, 329). O'Neil et al. (cités par Nasir et al.) sont du même avis et apportent en plus l'argument de limiter ainsi potentiellement les séquelles neurologiques de la tumeur par une prise en charge thérapeutique rapide.

Cependant d'autres sont d'un avis différent, sans toujours justifier cette attitude (O'Neil et Illig, 1989, 342), O'Neil et al. (1995, 344) rapportent après d'autres (Mac Kintosch et al. 1982, 298, Loeffler et al. 1985 cités par Ferreri et al. 1995, 174) des cas de LMNH systémiques occultes (principalement rétropéritonéaux, intrapéritonéaux ou encore pelviens) chez des patients se présentant comme ayant une tumeur intraparenchymateuse cérébrale, justifiant le TDM thoraco-abdominal, la PBO en crête iliaque bilatérale et le myélogramme. Mac Kintosch et al. (1982, 298), Ferreri et al. (1996, 175) et surtout Mac Laughlin et al. (2000, 300) estiment la prise en charge thérapeutique modifiée en cas de métastase cérébrale d'un lymphome systémique, le contrôle de la maladie du SNC pouvant souvent être obtenu, la maladie systémique prenant alors le devant de la scène et s'agissant souvent d'un lymphome agressif, celui-ci ne peut être pris à la légère en reportant son traitement.

D'autres auteurs encore ont un avis intermédiaire, Fine et Mayer (1993, 178) estiment suffisant la réalisation d'une radiographie pulmonaire et d'études sanguines de routine pour éliminer le lymphome systémique.

L'utilisation de la lymphangiographie (Socié et al. 1990, 419) ou de la scintigraphie au gallium (Kuntzer et al., 1998, 264, Hiraga et al. 1999, 222, Shibamoto et al. 1999, 411) a toujours été marginale dans les publications bien qu'apportant théoriquement des éléments non complètement similaires à ceux du TDM (ou de l'échographie) abdominal (Haïoun et Reyes, 1992, 204).

Nous verrons que, compte tenu des observations et des résultats obtenus dans le traitement du LCP avec certaines polychimiothérapies classiques utilisées dans les lymphomes systémiques, la simultanéité des localisations cérébrales et systémiques posent des problèmes non encore résolus.

Eléments devant faire suspecter un état d'immunodépression sous-jacent.

Aucun patient de notre série n'avait d'immunodépression avérée recherchée par la sérologie HIV ou les antécédents de greffe d'organe.

Cependant si la plupart des autres états d'immunodépressions sont de nature congénitale et se révèlent dans l'enfance, certaines entités, décrites récemment, en particulier sous le nom de *syndrome de lymphocytopenie CD 4 + idiopathique* (Aledort et al., 1993, 10, Fauci et al., 1993, 172, Smith et al. 1993, 418, Ho et al. 1993, 224, Spira et al. 1993, 423, Duncan et al., 1993, 159, Vermund et al. 1993, 452), semblent associées à certains lymphomes systémiques dans les rares séries publiées (Hanamura et al., 1997, 207, Guilloton et al., 1999, 201, Cook et al., 1998, 104). Bien que, à notre connaissance, aucun cas de LCP n'y soit décrit (hormi un cas de lymphome endovasculaire, Guilloton et al. 1999, 201), il est possible que, compte tenu de la difficulté du diagnostic (rétrospectif) de lymphocytopenie CD 4+ (lymphocytopenie pré-existante ou secondaire au lymphome ?) et des similitudes entre certaines formes de ce syndrome et le SIDA, cette association existe sans avoir fait l'objet d'une communication écrite du fait de la rareté des deux affections. De plus le démembrement des déficits immunitaires se poursuivant il est possible que de nouvelles entités apparaissent. Dans cette optique il serait intéressant de pouvoir les suspecter à partir des caractéristiques (aucune n'étant spécifique) des patients atteints de LCP au cours d'un déficit immunitaire et, en l'occurrence, ceux du SIDA et survenant après transplantation d'organe, qui sont actuellement les seuls disponibles avec un nombre de cas suffisant.

Cliniquement les patients immunodéprimés présentant un LCP sont plus jeunes de 10 à 20 ans (Monjour et al., 1992, 318, Ling et al., 1994, 288), et présentent parfois, même en dehors de l'infection HIV ou de la transplantation des antécédents d'infections opportunistes (Coté et al. 1996, 113, Fine et Mayer, 1993, 178). L'atteinte oculaire est plus diffuse (atteinte rétinienne, choroïdienne et orbitaire) en cas d'immunodépression (Langlois Perrin 2000, 273).

Les cellules lymphomateuses sont plus souvent présentes dans le LCR (Ferreri et al. 1995, 174), ainsi que la nécrose sur les prélèvements biopsiques (Ling et al. 1994, 288), de type à grandes cellules immunoblastiques, en immunohistologie la prolifération cellulaire tumorale est plus souvent poly ou oligoclonale (Fine et Mayer 1993, 178).

Radiologiquement les lésions sont plus souvent multiples (Herrlinger et al. 1999, 218, Johnson et al. , 1997, 239), nodulaires (Laissy et al. 1995, 269), à base corticale (De Angelis et al. , 1999, 133) ou avec un contact méningé et la prise de contraste plus souvent annulaire ou irrégulière (Johnson et al. 1997, 239), s'y associe plus souvent une hypodensité diffuse de la substance blanche (Poon et al., 1989, Ramsey et al. , 1988, cités par Peretti- Viton et al. , 1991, 357).

Comme déjà signalé, la relation entre LCP au cours du SIDA et l'EBV étant étroite, sous l'hypothèse qu'elle l'est autant au cours des états d'immunodépression d'une autre origine, la recherche systématique du virus par PCR dans le LCR pourrait s'avérer être un moyen utile à sélectionner ces états, restant à les identifier.

Diagnostic différentiel.

Dans le cas de présentation oculaire le diagnostic est le plus souvent celui d'une *uvéïte* ou d'une *choriorétinite*, le diagnostic différentiel a déjà été traité par M. Langlois-Perrin (2000, 273), en particulier résumé dans le tableau 4, ou par Hulin et al. (1998, 232). Pour une patiente de notre série, le diagnostic de *rétiochoroïdite de Birshot* (Cassoux et Lehoang, 2000, 85) avait été porté. Les atteintes oculaire et cérébrale peuvent coexister au cours de nombreux autres processus (King, 1995, 250). La présentation initiale sous forme de signes généraux isolés est rare et justifie un bilan exhaustif. Ces deux circonstances débordant du propos de notre travail.

Le plus souvent la présentation est neurologique ou neuropsychologique, amenant rapidement à un examen de neuroimagerie et au diagnostic de tumeur cérébrale. Dans notre série de patients les autres diagnostics évoqués sont retrouvés dans la littérature, *méningiome* (Jiddane et al. , 1986, 237, Mac Laughlin et al. , 1988, 299, Namasivayam et Teasdale, 1992, 328, Petiot et al. , 1995, 360), *métastases, gliome, carcinomateuse méningée* (Grossman et Celano, 2001, 197), *épendymome, tuberculose*, localisation cérébrale de *LLC*, et un patient a reçu un traitement d'épreuve vis à vis du *HSV* avant biopsie cérébrale.

Classiquement devant l'aspect neuroradiologique de tumeur cérébrale, les auteurs évoquent le *méningiome*, le *médulloblastome*, l'*épendymome* (Jenkins et Colquhoun, 1998, 236), les *astrocytomes* et les *gliomes* (Freilich et al. 1996, 183, Cuny et al. 1998, 117, Herrlinger et al. 1999, 218), les *métastases*, une *leucodystrophie* périventriculaire ou une *méningite néoplasique* (De Angelis, 2001, 134) devant une prolifération sous épendymaire périventriculaire, enfin une *encéphalite* ou une *thrombose veineuse cérébrale* devant une forme encéphalitoïde (Bogdahn et al. 1986, 60). D'autres, tenant compte du contexte, ajoutent, certaines *angéïtes du SNC*, les *maladies inflammatoires* telles que SEP (Cuny et al. 1998, 117, Tourbah et al. 2001, 438, Brochet, 1999, 73, Rodier et al. , 1999, 391), sarcoïdose (et possibilité d'association avec le LCP, Trillet et al. 1982, 439, Cuny et al. 1998, 117, Jarnier et Seriès, 1999, 235, Chapelon-Albric et al. 2000, 91, Fajnkuchen et al. 2000, 170, Badelon et Chainé, 2001, 24, Bonnet et al. 2001, 64, Chauveheid et Sbaï, 2001, 95), et l'*encéphalomyélite aiguë disséminée* (Cuny et al. 1998, 117), certaines *maladies neurodégénératives* (Ferrerri et al. 1995, 174), *infectieuses* (encéphalite fongiques, parasitaires telles que la toxoplasmose, virales telles leucoencéphalopathies à HSV ou VZV ou EBV, ou leucoencéphalopathie multifocale progressive LEMP, Strubel et al. 1990, 428, ou bactériennes telles listériose ou borrélioses, Ragnaud et al. , 1995, 380, Deibener et al. , 2001, 138, Bron et Christmann, 1997, 74), voire certains *syndromes paranéoplasiques* (Dubas et Berger, 1991, 157, Royden-Jones et Edgar, 1995, 397), ou d'autres *granulomatoses* (Heinzleff et al. 1996, 211) ou *leucoencéphalopathies* (Brecher et al., 1998, 71, Dousset et al. , 1998, 156).

D'autres *lymphomes hodgkiniens* (cérébraux primitifs ou secondaires, Jiddane et al. , 1986, 237, Letendre et al. 1982, 283, Doorly et al. 1987, 155, Clark et al. 1992, 101, Camillieri-Broët et al. 1998, Chauveheid et Sbaï, 2001, 95) ou *non hodgkiniens systémiques* peuvent aussi être évoqués en particulier si le sous type histologique est histiocytaire ou lymphocytaire, l'âge du patient inférieur à 35 ans, que la localisation est médullaire ou leptoméningée, qu'il existe des signes généraux (Herman et al. 1979, 216, Levitt et al. , 1980, 285, Frick et al. 1986, 184, De Jaureguiberry et al. , 1998, 135, Yoshida et al. 2000, 465, Wong et al. 2001, 462). Dans ce cadre entrent aussi une *neurolymphomatose* (Diaz-Arrastia et al. , 1992, 150, Vital et al, 1993, 453, Grisold et al., 1993, 196, Taillandier, communication personnelle). Peretti-Viton (1991, 357) incluent dans les lymphomes malins primitifs du SNC le *lymphome malin endovasculaire* ou *hémangioendothéliomatose maligne*. En TDM, on constate une atteinte diffuse de la substance blanche, une atrophie cérébrale et /ou des lésions d'allure ischémique, nécrotico-hémorragiques dans les territoires limitrophes. Pour certains il existerait des formes anatomopathologiques communes entre LCP et lymphome endovasculaire (Devlin et al. 1998, 149, Nagayama et al. 1994, 327, Caplan et Louis 1996, 84), cependant cette maladie peut aussi toucher d'autres organes que le cerveau, associant entre autres des signes dermatologiques et neurologiques à type d'AVCs ischémiques, de syndromes confusionnels ou démentiels

progressifs. D'autres hémopathies telles *LLC* (évoquée en diagnostic alternatif pour un de nos patients ayant un LCP à cellules T) ou *syndrome de Richter* (Murray et al. , 1986 , 324 , Lane et al., 1988 , 271 , Bayliss et al. , 1990, 42 , Mahé et al. 1994 , 301, Agard et al. 1999 , 3, Robertson et al. 1992 , 390), voire encore le *lymphome-leucémie à cellules T* (ATLL des anglo-saxons lié au HTLV1, Teshima et al, 1990 , 432).

Le LCP est cité comme diagnostic différentiel dans certains articles traitant des pachyméningites crâniennes hypertrophiques inflammatoires (Masson et al. , 2001, 309), de la maladie de Whipple (Aidi et al. , 1999, 6, Chauveheid 2001, 95), la maladie de Lyme (Royden-Jones et Edgar, 1995 , 397 , Kaminsky et al. 1998 , 243), les tuberculomes cérébraux (Postler et al. 1999 , 372 , Pagnoux et al., 2000 , 351), les vascularites et les angéites du système nerveux central (Delattre et al., 1996, 142, Biousse et Bousser , 1998, 50 , Fieschi et al. , 1998, 176), les tumeurs inflammatoires intracrâniennes (Postler et al., 1999, 372), syndrome de Tolossa-Hunt (Peretti-Vuitton et al. 1991, 357 , Roman-Goldstein et al. , 1998, 393 , Attout et al. , 2000, 20).

Enfin il existe des formes frontières avec les lymphomes cérébraux, c'est le cas de l'amyloïdome (Laeng et al., 1998, 268), du lymphome endovasculaire (Delattre et al. 1996, 142), de la lymphogranulomatose de Liebow (Morgello et al. 1984, 321 , Aders et al. 1984, cités par Caplan et Louis , 1996, 1999, 84), de la maladie de Rosai-Dorfman (Postler et al. 1999, 372) ou de la maladie de Castelman (Miller et al. 1994, 317 , Royden-Jones et Edgar, 1995, 397).

Les associations sont possibles entre diagnostics différentiels, comme LLC et LEMP (Attout et al. 2000, 21), LCP et sarcoïdose (Trillet al. 1982, 439 , Alliot et al. , 2000, 12, Webster et al., 1986, 457, Potard et al. , 2000, 373).

Certains auteurs se basent sur la réponse aux corticoïdes (voire aux radiations, cité par Blumenthal et al. 1998, 59), celle-ci est aspécifique (SEP, neurosarcoïdose, autres maladies inflammatoires et leucoencéphalopathies, Ferreri et al. 1995, 174) et peut exister dans les gliomes.

Pour une de nos patientes le diagnostic porté par les anatomopathologistes était celui de gliome et le diagnostic de LCP avait été préféré par le comité neuro-oncologique pour les arguments antérieurement évoqués. Ce cas est à examiner plus particulièrement, Fabre et al. (1999, 169) décrivent un cas de forme de gliomatose cérébrale la *gliomatosis cerebri* (GC) à cellules oligodendrogiales comportant de multiples points communs à celui de cette patiente, avec atteinte de l'uvéa antérieure préexistante puis suspicion de thrombose artérielle rétinienne 6 mois plus tard, il existe une hyperprotéinorachie et une hypercellularité à prédominance lymphocytaire dans le LCR, l'IRM retrouvant des hypersignaux en T2 de la substance blanche pariétale postérieure profonde et en regard des deux cornes antérieures sans réhaussement à l'injection de gadolinium. Les signes neurologiques apparaissent trois mois plus tard alors que la patiente bénéficie d'une corticothérapie dont la posologie est réduite. 15 jours plus tard elle est de nouveau hospitalisée pour aggravation des troubles neurologiques qui conduisent au décès en 1 semaines, l'IRM retrouvant des signes de leucoencéphalopathie diffuse avec atteinte des noyaux gris centraux, l'hyperprotéinorachie était augmentée , l'hypercellularité du LCR avait disparu. Nous voyons que, dans ce cas, on retrouve les arguments clinico-bio-radiologiques (hormis la prise de contraste et l'absence de régression sous corticoïdes) en faveur du LCP, alors que le diagnostic anatomopathologique est divergeant. On retrouve des caractères communs entre LCP et GC, en anatomopathologie notamment le caractère diffus de la prolifération cellulaire maligne au travers du cerveau, l'atteinte fréquente des zones périventriculaires et du corps calleux, en neuroimagerie la prise de contraste en TDM ou IRM est rapportée (Balko et al. 1992, 26 , Fayet et al. , 1994, 173 , Pyhtinen et Paako , 1996, 378). Il serait intéressant de connaître l'avis des anatomopathologistes quant à la possibilité pour cette patiente de rattacher les données à une GC de forme astrocytaire. Enfin il est intéressant de noter que cette patiente a répondu au traitement selon le protocole EORTC et survie sans récurrence à 59 + semaines.

Un patient de notre série présentait un syndrome des anticorps antiphospholipides, bien que l'association SAPL et lymphomes soit connue (Liozon et al. 2001, 289) , aucun cas d'une telle association avec le LCP n'est, à notre connaissance, actuellement publié, et le LCP n'est pas décrit être un diagnostic différentiel du SAPL (Arvieux et al. 1997, 19, Le Loët et al. 1997, 282 , Piette et Wechsler , 1997, 364 , Piette et al. , 1998, 365). Ce même patient avait eu quelques mois plus tôt une éruption cutanée pensée être en rapport avec une varicelle, à notre connaissance aucune association ou relation de cause à effet n'est actuellement décrite avec le LCP (Bouarazza et al. 1998, 66).

Histoire de la maladie.

Avant d'examiner les traitements mis à l'étude et leur efficacité il est nécessaire de faire quelques remarques sur l'évolution du LCP. Celles relatives aux éventuelles interventions thérapeutiques seront exposées avec chaque protocole.

Dans notre série comparant l'évolution après corticothérapie initiale et en son absence, certains patients n'ayant pas reçu de corticothérapie ont présenté une régression lésionnelle neuroradiologique. Si l'évolution spontanée des patients atteints de maladie de localisations cérébrales conduit, le plus souvent, au décès en 1 à 3 mois, quelques rares publications font état d'évolutions fluctuantes, voire complètement régressives. Al Yamani et al. (1999, 8) rapportent trois cas de régressions cliniques spontanées survenant en 2 à 8 semaines et durant 4 et 3 ans, et 14 mois, dont un patient en récurrence après corticothérapie et radiothérapie 3 ans plus tôt. Pour deux il persistait une lésion radiologique de nature incertaine pour l'un et pour le troisième la tumeur avait disparu. Les auteurs citent Villega et al. qui rapportaient d'autres cas identiques. Heinzleff et al. (1996, 211) exposent un cas où la biopsie n'avait pu, dans un premier temps, être réalisée compte tenu de la régression tumorale sous corticothérapie, la tumeur cérébrale récidivant 6 mois plus tard puis disparaissait spontanément en 26 jours. Trois mois plus tard la récurrence était clinique et radiologique et les lésions multiples. Les auteurs citent 7 autres cas antérieurement rapportés dans la littérature et Kaufman et al. (1995) pour qui pourraient intervenir des phénomènes d'apoptose « spontanée », alors que Al Yamani et al. (1999, 8) rapportaient le rôle potentiel d'une infection à pyogènes précédant la régression.

Les récurrences des localisations cérébrales surviennent, avec les traitements utilisés jusqu'alors, et dans des proportions variables en relation avec ces derniers, principalement aux sites initiaux ou à proximité et dans le LCR (40 % selon Hochberg et Miller 1988, 229), elles sont oculaires dans un nombre non négligeable de cas, plus rarement elles atteignent la moëlle épinière (moins de 10 % selon Shibamoto et al. 1990, 410) et sont alors souvent multifocales voire diffuses (Blay, 1997, 56) et cela serait plus souvent le cas après chimiothérapie.

Les extensions systémiques de la maladie peuvent, pour Miller et al. (1994, 317) survenir dans 7 % des cas et seraient souvent précédées de récurrences cérébrales (Murray et al. 1986, 324), atteignant le sein, les os, le rein, l'espace épidual spinal, le tractus digestif, le rétropéritoine, le poumon, Monjour et al. (1992, 318) citent aussi les testicules et le cœur, voire la moëlle osseuse, le foie les ganglions lymphatiques abdominaux (Nelson et al. 1992, 331), ou thoraciques et les sinus paranasaux (Herrlinger et al. 1998, 217).

Traitements.

La détermination du ou des traitements optimums du LCP par des études de phase 3 se heurte à la rareté de la maladie, rendant difficile et longue l'accumulation de patients au sein d'une série homogène et d'effectif suffisant, l'absence de base de traitement consensuel empêchant, jusque récemment, la mise en œuvre de protocoles multi-institutionnels.

Critères d'efficacité des traitements.

Comme signalé précédemment la réponse au traitement est basée sur l'évolution clinique, les modifications des tailles lésionnelles en neuroimagerie, la présence ou l'absence de cellules lymphomateuses dans le LCR et les données de l'examen ophtalmologique (examen à la lampe à fente le plus souvent) dont nous avons déjà discuté la rentabilité. Bien qu'ayant leurs limites (Hildebrand et al. 1997, 221, Flowers et al., 1995, 181) ces données permettent de déterminer une « réponse » après un ou plusieurs traitements (intervalles variables d'une étude à l'autre) qui est utilisée pour déterminer la conduite à tenir immédiate en cours de traitement par chimiothérapie et après radiothérapie, poursuite du traitement prévu en cas de réponse favorable (généralement Réponse Complète ou Partielle) ou modification de protocole thérapeutique en cas d'échappement tumoral (en général Maladie Stable ou Progressive comprenant l'apparition de cellules néoplasiques en un site jusque là apparemment épargné). La réponse peut être établie alors que le patient reçoit une corticothérapie, que celle-ci soit à dose dégressive ou non ou qu'elle soit arrêtée, et dans ce cas le délai est généralement inconnu, ces données ne sont pas toujours précisées et lorsqu'elles le sont, elles varient d'un rapport à l'autre. Cependant si ces éléments sont utiles à la prise en charge immédiate (et parfois à l'élaboration d'hypothèses) ils ne sont que des critères intermédiaires d'efficacité thérapeutique, et doivent être complétés des éléments de survie que sont les taux de survie au-delà de « N » années, en général 1, 2, 3

et 5, voire 10 ans, ainsi que de la médiane de survie. La survie sans récurrence est aussi un élément indirect (Piedbois et al. , 1996, 363). L'intérêt de ces informations provenant d'une série doit être relativisé au recul évolutif de chaque patient représenté par la médiane de suivi. Nous avons vu les difficultés de détermination de la réponse s'étant manifestées dans notre groupe de patients.

Cependant les éléments de réponse ou de délai utilisés ne sont pas identiques dans toutes les séries, en dehors des « N » des taux de survie, les délais sont parfois calculés à partir du premier jour d'hospitalisation, parfois de celui du premier examen neuroradiologique, parfois de celui de la biopsie et enfin parfois à partir du premier jour de traitement. Si pour de nombreux patients la différence n'est, le plus souvent, que de quelques jours voire quelques semaines, elle peut dans quelques cas être plus importante, et l'importance de cette différence pour la série est fonction du délai de survie et des effectifs.

Il en est de même en ce qui concerne la réponse au traitement. La réponse complète nécessite généralement la disparition de toute prise de contraste, cependant Hoan –Xuan et al. (1996, 226) tolèrent qu'elle soit au maximum de 10 % du volume initiale en considérant qu'il s'agit d'un foyer « cicatriciel ». Les limites généralement utilisées pour discriminer une réponse partielle d'une maladie stable et celle-ci d'une maladie progressive sont 50 % et 125 % de la taille tumorale mais les limites sont parfois incluses dans un type de réponse ou l'autre (par exemple une réduction de 50 % de la taille de la tumeur peut être considérée comme une réponse partielle par certains auteurs mais comme une maladie stable pour d'autres). Si cette prise en compte des limites a en pratique peu de conséquences vu le nombre de patients concernés, plus d'importance doit être donnée à la « taille tumorale ». Certains auteurs utilisent le plus grand axe tumoral, d'autres la somme des plus grands diamètres perpendiculaires (Lachance et al. , 1994, 267), d'autres encore le produit des deux (RTOG 83-15 et RTOG 88-06, Sandor et al. 1998, 399), d'autres enfin disposent d'outils mathématiques et informatiques leur permettant de déterminer une « plus grande surface » (Glass et al. , 1996) ou un « volume tumoral » à partir du plus grand axe, de son perpendiculaire et du nombre de coupes sur lesquelles sont observées la lésion (Dahlborg et al. 1996, 120), pour certains en assimilant la tumeur à un ellipsoïde de révolution. Une autre source d'erreurs peut être l'intervalle entre deux coupes ou la puissance de la technique de neuroimagerie.

Si la plupart des auteurs rapportent la réponse après une phase de traitement ou / et après l'ensemble d'un protocole, certains rapportent la meilleure réponse obtenue en cours de traitement, généralement délivré sous une forme identique et sur une longue période comme c'est le cas de la chimiothérapie avec rupture de la barrière hémato-encéphalique (Neuwelt et al. , 1991, 334). Enfin d'autres auteurs (Balmaceda et al. , 1995, 27 , Sandor et al. , 1998, 399) tiennent compte d'un certain degré de stabilité de la réponse en introduisant un délai (de 4 à 6 semaines) de stabilité de la réponse, en particulier de la persistance de l'absence de lésion entre deux examens pour déterminer une réponse complète. Dans de nombreuses études la réponse est soumise à condition sur la corticothérapie, certains auteurs estimant nécessaire la stabilité ou la régression des doses, alors que pour d'autres la corticothérapie doit être arrêtée, et là encore le délai peut être variable lorsqu'il est précisé.

Enfin si la tumeur est généralement assimilée au volume prenant le contraste et nous avons déjà vu quelles étaient les limites de celle-ci, quelques rares auteurs (Hiraga et al. 1999, 222) choisissent aussi comme critères de modification d'un traitement la persistance d'une hypodensité en TDM ou celle d'un hypersignal en T2.

Autre élément variable d'une série à l'autre, le moment de la réalisation des examens de contrôle de la réponse par rapport au traitement dont ils sont censés contrôler les effets. Pratiquement si en cours de chimiothérapie ces examens se déroulent dans les jours précédant l'administration de la cure suivante et est alors dépendant de la durée de la période intercure, variable d'un protocole à l'autre, mais dans une fourchette de quelques semaines, les différences sont plus marquées entre les études après la fin de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Nous avons déjà eu l'occasion de discuter de la fiabilité des examens de neuroimagerie lors du diagnostic, mais en cours de traitement ceux-ci ne reflètent pas toujours l'évolution clinique. Brada et al. (1990, 69) rapportent les cas de deux patients dont les examens se normalisaient après traitement avec cependant une dégradation clinique continue, ce fait est probablement en rapport avec la sensibilité des examens dont nous avons déjà exposé les limites, mais aussi et plus particulièrement la réparation de la BHE empêchant toute prise de contraste alors que la tumeur progresse. Beaucoup d'auteurs cependant ne rapportent que la réponse radiologique sans préciser l'évolution clinique lorsqu'elles sont concordantes.

Autres éléments intervenant, la sensibilité des examens de neuroimagerie (différents entre études) et le temps de résolution de lésions « séquellaires » dont la nature ne pourra être précisée qu'avec le recul évolutif. De Angelis et al. (1992, 128) signalent la présence en fin de traitement de lésions prenant le contraste et se résolvant en plusieurs mois sans complément thérapeutique chez 4 patients sur 27. Chamberlain et Levin

(1992, 87) rapportent 16 patients considérés en RC après radiothérapie dont 8 chez qui persistaient des régions hypodenses non rehaussées par le produit de contraste en TDM. Reni et al. (2000, 388) rapportent un probable chevauchement entre le groupe de patients en RP et celui en récurrence après RC.

Toutes ces différences rendent aussi incertaines les comparaisons entre les études, et imposent la nécessité d'adopter des critères communs à tous les auteurs.

Données des études comparant des groupes de patients de séries différentes provenant de la littérature.

La radiothérapie fut le traitement de référence du LCP durant de nombreuses années. Puis, suite aux résultats obtenus par la chimiothérapie dans les lymphomes systémiques, celle-ci fut utilisée en complément de la radiothérapie, d'abord après échec thérapeutique, puis comme traitement complémentaire en traitement adjuvant puis néoadjuvant. Devant les effets secondaires, en particulier à long terme, du traitement combiné radio- et chimiothérapique, survenant plus particulièrement chez le sujet âgé, certains ont tenté une chimiothérapie première en réservant la radiothérapie en cas de rechute ou d'échec thérapeutique (c'est dans ce cadre que se situe notre étude). Enfin les données les plus récentes, mais encore rares, concernent l'usage de chimiothérapies avec transplantation soit de cellules souches soit de moëlle osseuse, d'abord en cas de rechute puis en traitement de première intention, ainsi que l'usage de traitements d'entretien au long court. La mise au point des protocoles thérapeutiques est l'objet de nombreuses études dont nous rapportons ici les données importantes de la plupart de celles publiées à ce jour.

Compte tenu de conditions d'étude différentes, d'échantillons différents de patients entre les études et parfois même au sein du même groupe étudié (par exemple l'association de patients n'ayant pas reçu de traitement à ceux en ayant déjà reçu un autre que celui étudié), de localisations, de leurs probables évolutions, de leurs classifications anatomopathologiques différentes, et le plus souvent des très faibles effectifs des groupes, la comparaison des données reste très soumise à caution. Enfin les études se déroulant sur les périodes les plus anciennes ne comportent pas pour tous les patients une sérologie des VIH. Cependant cette démarche semble avoir permis les progrès enregistrés dans le traitement de cette maladie, et à l'heure actuelle les études répondant aux critères de fiabilité (caractère multicentrique, randomisation, etc ...), restent encore éparses bien que les publications concluant en leur nécessité absolue soient déjà anciennes, ceci s'expliquant, en partie, par la rareté de la maladie et la nécessité d'un recul évolutif suffisant (par exemple notre étude menée entre août 1993 et octobre 2000 avec un suivi évolutif médian de 127 semaines, ne nous permet d'exposer que la médiane de survie et les taux de survie à 1 et 2 ans de 32 patients).

Nous verrons que, si les résultats portant sur un même protocole, réalisé dans un même centre et dans des conditions paraissant non dissemblables, mais avec un nombre de patients différents (et parfois une élimination de certains d'entre eux pour une homogénéisation des effectifs) et une durée et un recul supérieurs, sont souvent concordants, ce n'est pas toujours le cas. Il en est de même des études portant sur un même protocole réalisées en des centres différents.

Les facteurs de croissance sont généralement administrés, depuis leur mise à disposition, en général après manifestation de la toxicité hématologique, plus rarement en prophylaxie. Enfin il est à noter que certains auteurs mettent en évidence, sur de petites séries il est vrai, des différences d'efficacité thérapeutique survenant parallèlement à l'augmentation d'incidence, Brada et al. (1990, 69) trouvent que les patients traités par radiothérapie avant 1982 avaient une médiane de survie de 23 mois alors que pour ceux traités après cette date elle était de seulement 8 mois. Cette constatation n'a, à notre connaissance, jamais été contrôlée par d'autres auteurs, mais si elle s'avérait exacte, il serait alors incertain de comparer des études réalisées à des périodes différentes.

Soins palliatifs.

La survie lors des soins palliatifs (comprenant une corticothérapie) est de l'ordre de 1,5 mois en moyenne (Hochberg et Miller 1988, 229), de 3,3 mois pour Henry et al. 1974, 213), la médiane de 1,8 mois (O'Neil et Illig, 1989, 342, citant Jellinger et al. 1975), de 2,7 mois pour Fine et Mayer (1993, 178), la survie est rare au-delà de 4 mois suivant le diagnostic (O'Neil, 1995, 344) et les durées les plus couramment rapportées vont de 1,8 à 3,3 mois (Pollack et al. 1989, 371).

Corticothérapie.

Il n'existe pas, à notre connaissance de publication comparant les effets des différentes molécules sur le LCP. Cependant Balis et al. (1987, 25) établissaient que, dans une étude de prévention des rechutes méningées de leucémies aiguës de l'enfant, l'activité de la dexaméthasone et celle de la prednisolone étaient différentes. En effet les auteurs rapportent un faible rapport de concentration entre le sang et le LCR pour chaque molécule après injection intraveineuse, mais la demi-vie de la DXM dans le LCR est plus longue que celle de la prednisolone et la concentration de la DXM est 10 fois plus importante sur la base de sa fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes (pour les lignées lymphoblastiques, la mort cellulaire est directement reliée à l'occupation maximale de ces récepteurs durant une période prolongée), les deux médicaments atteignant des pics de concentration équivalants dans le LCR, mais 8 heures après, la concentration de DXM est double de celle de la prednisolone (en équivalent DXM). De plus, la fixation protéique est relativement constante proche de 10 % aux concentrations observées pour la DXM alors que variable de plus de 95 % à une concentration < 0,5 µmoles/l à 60 % à celles de 10 µmoles/l ou plus. Lors de l'administration intrathécale les deux produits diffusaient rapidement en dehors du LCR avec des clairances de 0,10 ml/mn pour la prednisolone et 0,19 pour la DXM (0,034 pour l'inuline, reflet du renouvellement du LCR). Enfin les auteurs citaient des études préliminaires concluant en une supériorité thérapeutique de la DXM sur la prednisolone, associées à une polychimiothérapie dans la prévention des méningites leucémiques. Ces résultats étant donc en accord avec ceux présentés dans leur étude.

Propriétés des corticoïdes.

Les corticoïdes tiennent une place à part au sein du traitement du LCP car s'ils ont une action anti-œdémateuse cérébrale comme pour nombre de processus expansifs intracrâniens, ils possèdent surtout une action lymphocytolytique (induction de l'apoptose des lymphoblastes) dans 40 à 85 % des lymphomes cérébraux (Nasir et al. 2000, 329) avec régression radiologique de la taille tumorale. Cette dernière survenant en un délai variable qui peut être aussi court que 1 à 2 jours (De Angelis et al. ,1991, 127) (avec parfois régression radiologique complète en 24 heures, De Angelis et al. , 1999, 133). Ces deux propriétés font qu'ils sont utilisés aussi bien au cours des traitements palliatifs que comme antinéoplasique au sein de polychimiothérapies. Hochberg et Miller (1988, 229) notent une régression complète ou partielle des lésions pour 77,1 % de leurs patients sous 24 mg/j de DXM durant 10 jours, dont un ayant une régression clinique et TDM dès la douzième heure après avoir reçu 20 mg de DXM IV, ils estiment que la réponse dure en général quelques mois et peut répondre à nouveau avec des doses plus fortes. Pour Monjour et al. (1992, 318), cette reprise évolutive serait due à l'émergence de clones tumoraux dépourvus de récepteurs aux glucocorticoïdes, et pour Cuny et al. (1998, 117) cet effet aboutit à la sélection de cellules exprimant le gène bcl 2 qui est un facteur de résistance à l'apoptose. De Angelis et al. (1990, 126) établissent une réponse pour 62,5 % de leurs patients avec 15 % de réponse complète, 25 % de réponse partielle, 10 % de réponse mineure, 40 % de maladie stable et 10 % de maladie progressive. Socié et al. (1990, 419) observent une amélioration clinique pour 74,1 % de leurs patients avec un de disparition complète en TDM dans 14,8 %. Canaple et al. (1996, 81) estiment le taux de réponse clinique à 74 % avec 8,7 % de réponse clinico-radiologique complète. Pour Blay et al. (1997, 56) ce taux de réponse complète approche les 10 %.

Les difficultés diagnostiques sont aussi rapportées pour le LIO lorsque les patients ont reçu une corticothérapie. Peterson et al. , (1993, 359) rapportent leur expérience de 17 vitrectomies réalisées chez 15 patients, alors que tous les patients recevant une corticothérapie avaient un échec diagnostique du prélèvement, seuls 4 des 10 prélèvements contribuant au diagnostic étaient faits sous corticothérapie. Cependant s'y ajoute la capacité de réparer la barrière hémato-encéphalique par inhibition du relargage de l'acide arachidonique ainsi que la réduction du flux plasmatique vers le parenchyme cérébral (Rossier et al. 1992, 395), mais aussi la vasoconstriction privant la tumeur de suppléances sanguines (Al Yamani et al. , 1999, 8). Cette capacité de « stabilisation » de la BHE réduit ou empêche la prise de contraste par la tumeur (Neuwelt et al. 1986, 333). Roelcke et Leenders (1999, 392) rapportent une étude en tomographie à émission de positons qui montrait une captation de Fluoro desoxy glucose légèrement plus basse dans le groupe traité par corticoïdes (dose quotidienne moyenne de 12,4 mg et durée moyenne de 14 jours) que dans le groupe de patients non traités, ils relativisent cependant leur conclusion par le fait que la sensibilité intrinsèque du LCP est hautement variable d'un patient à l'autre. Par ailleurs ils rapportent que la captation de I¹²⁴ iodo desoxy uridine (incorporée dans les cellules en division) montre une captation tumorale diminuée chez un patient recevant une corticothérapie, tendant à prouver ainsi l'activité antilymphoblastique du traitement.

Réponse à la corticothérapie préalable.

Dans notre étude quelques rares patients recevant une autre molécule que la méthylprednisolone, nous avons rapporté la dose en équivalent de ce produit (Llorca et al. , 1996, 291). Parmi les patients ayant bénéficié d'un contrôle radiologique, 56 % de ceux recevant une corticothérapie montrent une régression lésionnelle (dont 13 % une disparition), 12 % les lésions restent stables et pour 19 % elles progressent. Cependant 7 patients ne recevaient pas ce traitement et 41 % avaient une régression incomplète, 14 % une stabilité et 35 % une progression lésionnelle. Nous avons étudié l'influence de l'âge sur la réponse aux corticoïdes, et trouvons que les patients répondant favorablement à ce traitement sont statistiquement plus jeunes que ceux ne répondant pas (58 ans versus 69 ans, $p = 0,043$). Nous avons montré qu'une corticothérapie pré – biopsique pourrait être associée à une réponse complète ou partielle au traitement d'attaque ($p = 0,012$).

Glass et al. (1994 , 192) signalent que sur 17 patients évaluables pour la seule corticothérapie (les modalités ne sont pas décrites) 4 étaient en réponse partielle et 13 en maladie stable ou progressive. Chamberlain et Levin (1990, 86) établissent cette réponse pour 20 de leurs 32 patients, 15 % de réponse complète, 25 % de réponse partielle, 10 % de réponse mineure, 40 % de maladie stable, et 10 % de maladie progressive (les réponses ultérieures au MTX (et aux autres agents) étaient respectivement de 6 %, 56 %, 13 %, 25 % et 0 %).

Corticothérapie comme test diagnostique.

Certains auteurs ayant remarqué la sensibilité toute particulière du LCP aux corticoïdes évoquent leur utilisation potentielle comme test diagnostique (Bogdahn et al. 1986, 60, Ferreri et al. 1995, 174 , Shibata et al. , 1989, 412), cependant en dehors des maladies inflammatoires (SEP, neurosarcoïdose, affections démyélinisantes, etc ...) certaines tumeurs comme les métastases et même les gliomes ont été rapportés régresser sous corticothérapie (Monjour et al. 1992, 318). Dans certaines séries cependant le diagnostic de LCP est posé, en l'absence de possibilité biopsique pour quelques patients, sur la sensibilité aux corticoïdes, Balmaceda et al. (1995, 27) tenaient compte d'une réduction de plus de 50 % de la taille lésionnelle après 7 jours de traitement par 16 mg /j de dexaméthasone, et nous avons déjà exposé les critères utilisés par Shibamoto et al. (1999, 411).

Du fait de la sensibilité du LCP aux corticoïdes et de la fréquente difficulté, voire de l'impossibilité à établir un diagnostic anatomopathologique lorsque le prélèvement est réalisé après leur instauration, il est nécessaire de surseoir autant que faire se peut à leur administration avant le diagnostic anatomopathologique, en dehors de l'éventuelle imminence d'un engagement cérébral (De Angelis et al. 1991, 127). Ces auteurs rapportent que le tiers de leurs malades avaient un diagnostic initial compliqué par la corticothérapie. Bessell et al. (1996, 46) rapportent que 8,8 % de leurs patients nécessitaient un report biopsique au moment de la récurrence. Dans notre étude tous les patients n'ayant pas reçu de corticothérapie pré-biopsique ont vu l'examen anatomopathologique contribuer au diagnostic, alors que ce diagnostic n'était pas contributif pour 1 et proposait deux hypothèses pour l'autre parmi les 14 patients recevant ce traitement, enfin parmi les 12 patients ayant débuté puis suspendu le traitement avant la biopsie, le diagnostic était univoque pour 9, deux hypothèses diagnostiques étaient faites pour 2 et dans 1 cas le diagnostic porté était celui de gliome malin.

Corticothérapie pré-biopsique et survie.

Nous ne retrouvons pas de corrélation entre la durée de survie des patients décédés et la dose ou la durée de la corticothérapie, mais le degré de significativité statistique approche la valeur seuil pour la corrélation entre la survie et le délai de suspension de la corticothérapie ($p = 0,05782$, $r = 0,4203$). Il ne nous semble pas que cette relation éventuelle puisse être attribuée aux modalités de délivrance, mais il pourrait s'agir d'un élément indirect indicateur pronostique potentiel (comme nous le vérifierons ultérieurement). Cette relation entre survie et délai de suspension de la corticothérapie pré-biopsique reflète-t-elle une relation entre sensibilité tumorale aux corticoïdes et sensibilité à la chimiothérapie (comportant ces molécules) ou bien l'amélioration clinique du patient (suite au traitement) lui permet-elle de débuter la chimiothérapie avec un meilleur statut de performance, lui-même facteur pronostique de survie parmi les plus consensuels ?. De plus il peut exister un biais statistique du fait que, nous l'avons vu, les patients répondant à la corticothérapie étaient statistiquement plus jeunes que ceux n'y répondant pas, et que l'âge est un facteur favorable de survie

dans de nombreuses études. Ceci semble partiellement en contradiction avec le fait que sur 16 patients nous ne mettons pas en relation la survie et la réponse radiologique à la corticothérapie préalable à la biopsie, peut-être du fait des faibles effectifs et d'un biais de recrutement, les patients ayant eu un contrôle neuroradiologique avant biopsie n'étant alors pas représentatifs de notre groupe de 32 patients. Bien entendu il serait aussi nécessaire de tenir compte des autres facteurs de survie. La survie n'est pas montrée être liée au retard à la réalisation de la biopsie entraîné, dans certains cas, par la corticothérapie.

Cuny et al. (1998, 117) étudient plus particulièrement le rôle pronostique de la corticothérapie initiale et montrent que les patients ayant une réponse initiale aux corticoïdes telle que la lésion disparaît, ont une durée de vie significativement plus courte que ceux dont le diagnostic a pu être fait dès le début de la prise en charge suivie de l'instauration initiale d'un traitement agressif.

Dans l'expérience de Nasir et al. (2000, 329) ainsi que celle de Mac Laughlin et al. (1988, 299) le fait de suspendre la corticothérapie après fonte tumorale et report de la biopsie avec le projet de la réinstaurer au moment de la reprise évolutive a conduit à la survenue de tumeurs d'évolution fulminante entraînant rapidement le décès de certains patients avant tout traitement spécifique.

Corticothérapie et rémission prolongée.

Murray et al. (1986, 324) rapportent dans une revue de la littérature colligeant 693 patients le cas de trois d'entre eux survivant au-delà de trois ans avec la seule corticothérapie (le nombre de patients recevant ce traitement n'est pas précisé). Soussain et al. (1996, 422) rapportent le cas d'un patient de leur série de 11 ayant un LIO, qui avait développé trois ans auparavant une lésion cérébrale pour laquelle l'examen anatomopathologique était en faveur d'une sclérose en plaques (de forme pseudo-tumorale, dont nous avons déjà vu qu'elle fait partie des incertitudes diagnostiques potentielles et l'absence de spécificité anatomopathologique), le patient reçu une corticothérapie et au moment du diagnostic de LIO la lésion cérébrale avait disparu. Pirotte et al. (1997, 367) rapportent celui d'une patiente (âgée de 24 ans) dont les signes cliniques disparaissaient en 48 heures après instauration du traitement. L'examen de la biopsie stéréotaxique réalisée 13 jours plus tard était en faveur d'une inflammation chronique. A ce moment la réduction de la taille tumorale est de 30 %, deux mois plus tard elle est de 95 %, la corticothérapie est progressivement arrêtée et 3 mois après l'admission initiale la tumeur a disparu. La récurrence survient 4 ans et 5 mois plus tard suivie d'une réponse complète au traitement. Les auteurs citent 9 cas de la littérature de rémission cortico-induite au-delà de 6 mois, allant jusque 60 mois (plus de 1 an dans 8 cas), et dont 2 eurent de nouveau une réponse complète sous le même traitement durant 6 à 12 mois. 5 patients n'avaient pas un diagnostic initial de LCP mais celui d'« inflammation ». Ils suggèrent enfin la mise en place d'une standardisation de la corticothérapie dans la prise en charge des tumeurs cérébrales afin de permettre l'étude de son rôle.

L'interprétation de ces faits doit cependant tenir compte de l'éventualité d'une réelle maladie inflammatoire du SNC précédant la survenue de certains LCPs, dans ce cas les effets anti-inflammatoires reporteraient leur survenue.

Toxicité.

Llorca (1996, 291) cite la survenue de perforation colique avec retard diagnostique par atténuation des signes inflammatoires témoins de péritonite, comme c'est le cas pour une de nos patientes pour laquelle cette complication a entraîné un report thérapeutique, une modification de la stratégie et peut être son échec. Par ailleurs des effets secondaires de la corticothérapie ont été observés chez 13 patients.

Le risque de toxicité augmente avec les fortes doses, la prolongation du traitement et la susceptibilité individuelle. On peut observer les éléments d'un syndrome de Cushing (obésité facio-tronculaire, hyperglycémie, diabète, infections opportunistes, perturbations lipidiques et hydroélectrolytiques, HTA, hémorragies gastro-intestinales, fragilité capillaires, ostéoporose et risque fracturaire, ostéonécrose de la tête fémorale, œdème périphériques, fragilité cutanée, glaucome et cataracte). Une myopathie proximale peut devenir handicapante et invalidante. Des effets neuro-psychiques tels que des troubles aigus à type de psychose organique, de perturbations affectives et de confusion (Schlegel et al., 1999, 404), une euphorie ou un syndrome dépressif, une insomnie, un tremblement d'action peuvent survenir, une véritable psychose est cependant rare. Enfin dans ce contexte de LCP il faut connaître la possibilité de rares cas de lipomatose épidermique. (Mac Donald, 1991, 297).

Chirurgie.

La chirurgie d'exérèse s'est rapidement avérée inutile, et pour certains elle serait même délétère (Bogdahn et al. 1986, 60)., Ferreri et al. (1995, 174) rapportent des médianes de survie de 3 mois avec les soins palliatifs et de 3,5 à 5 mois avec la chirurgie, celle-ci accélérant dans de nombreux cas la dégradation clinique. La survie suite à une telle procédure est de 3,4 mois en moyenne à partir du diagnostic pour Stefanko et Moffie cités par Herbst et al. (1976, 215), elle est de 4,6 mois comparés aux 15,2 mois après radiothérapie (Henry et al. 1974, 213). Hochberg et Miller (1988, 229) citent pour seul intérêt de la chirurgie d'exérèse celle d'une tumeur encapsulée.

La chirurgie stéréotaxique à visée diagnostique est la seule procédure actuellement recommandée (hormi la réalisation d'une dérivation en cas d'obstruction menaçante des voies d'écoulement du LCR, comme ce fut le cas pour une de nos patientes). O'Neil (1995, 344) constatent une survie moyenne de 2,2 mois avec les soins palliatifs comparés à 3,5 à 5 mois rapportés après chirurgie, ce prolongement de survie est évalué à 0,9 à 5,5 mois pour Pollack et al. (1989, 371). Murray et al. (1986, 324) rapportent une médiane de survie de seulement 1 mois pour 85 patients tirés d'une revue de la littérature (avec une seule survie au-delà de 3 ans) et ce quel que soit le degré d'extension de la chirurgie, établissant ainsi la supériorité de la biopsie stéréotaxique dans cette indication, car la chirurgie d'exérèse y est difficile compte tenu, en particulier, des localisations des lésions souvent profondes et à proximité de centres nerveux importants sinon vitaux (Neuwelt et al. 1986, 333). Cet échec de la chirurgie lourde est aussi dû à la nature infiltrante diffuse (Monjour et al. , 1992 , 318) , aux localisations souvent multiples du LCP. (O'Neil et al. 1995, 344) et au fait qu'elle comporte de gros risques pour des patients souvent âgés et porteurs de polyopathologies (O'Neil et Illig , 1989, 342). De plus pour Nasir et al. (2000, 329) il existe un risque non négligeable d'essaimage métastatique au travers de l'espace sous arachnoïdien avec localisations leptoméningées. Pour Bataille et al. (1997, 36) seule la chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète amène une survie inférieure à la chirurgie d'exérèse partielle ou stéréotaxique.

Radiothérapie.

Modalités d'administration, résultats.

L'administration de la radiothérapie en traitement du LCP ne repose sur aucune étude contrôlée selon les principes actuels des essais thérapeutiques. Elle était initialement calquée sur la radiothérapie des tumeurs cérébrales malignes, avec des champs limités à la lésion radiologique et une marge variable, des doses élevées au-delà de 40 grays (Mazeron et Boisserie , 1996, 312). Puis devant la fréquente récurrence locale ou régionale et le caractère diffus de la maladie, les doses furent augmentées et les champs étendus, certains incluant tout le névraxe en particulier en cas de présence de cellules lymphomateuses dans le LCR. Face à l'apparition de complications, en particulier neurocognitives tardives chez les survivants, des réductions de doses furent tentées, puis ce fut le cas du fractionnement. Plus récemment la radiothérapie hyperfractionnée fut étudiée (RTOG 93-10, citée par Corn et al. 2000, 109) mais les études récentes ne semblent pas encore publiées, seuls certains auteurs font allusion à des études en cours.

Par ailleurs les techniques d'irradiation et les appareils de radiothérapie eux-mêmes ont été l'objet de modifications, les radiations étaient initialement délivrées en deux champs opposés, leur nombre a progressivement augmenté parallèlement aux améliorations techniques portant tant sur les appareils que sur les possibilités de localisation précise de la tumeur, permettant ainsi une réduction de la toxicité (Hildebrand et al. 1997, 221). Enfin la prise en charge diagnostique du LCP et peut-être la maladie elle-même se sont considérablement modifiées au cours du temps, rendant incertaines les comparaisons de séries anciennes aux plus récentes.

Les études relatant le rôle de la radiothérapie dans le LCP, notamment les plus anciennes comportent un faible effectif (Bogdahn et al. 1986, 60), des traitements inhomogènes (Gonzales et Schuster-Uitterhoeve, 1983, 194), des biais statistiques par élimination des patients précocement décédés pour éliminer une éventuelle récurrence systémique (Letendre et al. , 1982, 283). D'autres études intègrent les résultats obtenus avec la chimiothérapie de seconde intention, aux données de survie.

Du fait d'une maladie souvent disséminée dans le parenchyme cérébral (Michalski et al. , 1990, 315), le volume cible le plus employé est la Radiothérapie Encéphalique Totale (RET) comprenant les méninges, les deux tiers postérieurs des orbites et le rachis jusqu'à la base de C2 . Cependant les auteurs utilisent parfois ce terme sans en préciser les limites en particulier le niveau rachidien et les champs oculaires, et parfois les limites oculaires sont différentes (Corry et al. 1998, 110) intègrent le premier tiers postérieur des yeux, alors que la plupart des auteurs englobent les 2 /3 postérieurs) . L'intérêt d'inclure la partie postérieure des orbites dans de champs de radiation est potentiellement suggéré par Sarazin et al. (1995, 400) dont 4 patients, sur les 13 traités sans intégration des orbites, ont une récurrence à cette localisation.

A l'heure actuelle les modalités d'administration reposent sur des habitudes et les conclusions d'études antérieures (petit nombre de patients, données anciennes, groupes disparates, O'Neil et al. , 1995, 344), dont aucune n'a été validée par des essais cliniques et il est peu probable qu'elles puissent l'être un jour du fait de la quasi-généralisation de la chimiothérapie intégrant d'emblée la radiothérapie ou recourant à elle en cas d'échec. Legros et al. (1999, 281) écrivaient en 1999 que ni la dose, ni le champ d'irradiation, ni les modalités de délivrance, n'avaient été clairement définis (RET ou RET avec surimpression tumorale, dose entre 40 et 50 grays).

La radiothérapie partie prenante d'un traitement combiné l'associant à la chimiothérapie sera étudiée avec celui-ci.

La radiothérapie est souvent débutée sous couvert d'un traitement anti-épileptique et d'une corticothérapie dont le but est de réduire l'œdème cérébral majoré par les radiations, ce dernier traitement est parfois arrêté dès la deuxième semaine (Karim, 1995 , 246).

Cités par Pollack et al. (1989, 371) les médianes de survie après chirurgie seule et après radiothérapie sont respectivement de 4,6 et 15,2 mois pour Henry et al. (1974, 213) et Kawakami et al. (1985), pour (Bataille et al. 2000, 39) elles passent de 1,5 à 16 mois. De Angelis et al. (1990, 126) rapportent que la médiane de survie avec la radiothérapie seule est de 10 à 18 mois. Alors que pour Hochberg et Miller (1988, 229) la réponse complète ou partielle à la radiothérapie est de 79 % et que la médiane de survie est de 21,5 mois. Pour Ferreri et al. (1995, 174) bien que de nombreux patients obtiennent une réponse complète radiologique après radiothérapie, celle-ci reste de courte durée. Hough et al. (1999, 231) rapportent leur expérience avec 28 patients traités entre janvier 1982 et janvier 1997 (patients jeunes avec une moyenne d'âge de 53 ans) par une RET de 35 à 40 grays en 17 à 20 fractions et 4 semaines et pour certains une surimpression tumorale de 12,5 grays. Trois patients recevaient une chimiothérapie additionnelle par MTX IT pour deux et 6 cures de CHOP pour deux. Après radiothérapie 68 % des patients étaient en rémission clinique 34,6 % en réponse complète radiologique, 68 % des patients étaient décédés dans les 12 mois suivant le diagnostic.

Pour Fine et Mayer (1993, 178) les lésions de LCP commencent à disparaître radiologiquement à partir de 20 grays. Herbst et al. (1976 , 215) rapportaient les conclusions de Littman et Wang (1974) qui estimaient nécessaire une dose de 40 grays sur la totalité de l'encéphale associée à 5 à 10 grays sur le lit tumoral, Sagerman et al. (cités par Ferreri et al. 1995, 174) recommandaient un minimum de 35 grays à l'ensemble du cerveau, tandis que Woodman et al. (1985, cités par Ferreri et al. 1995, 174) ne montraient pas de différence entre un groupe de patients traités par 40 grays et ceux traités par moins (mais le nombre de patients est faible et le traitement hétérogène). Corry et al. (1998, 110) établissent qu'une dose de plus de 45 grays administrée au volume cible apporte un gain de survie statistiquement significatif en analyse univariée mais non en analyse multivariée. Berry et Simpson (1981 cités par Gonzales et Schuster-Uitterhoeve , 1983, 194) administraient une dose de 50 grays (en radiothérapie encéphalique totale) à 15 patients sur la période 1970 - 1980 et obtenaient un taux de survie de 47 % à 1 an et de 16 % à 2 ans, cette dose est confirmée apporter un avantage de survie par Murray et al. (1986, 324) qui démontrent un gain de survie statistiquement significatif à partir d'une revue de 12 séries de la littérature. Pour Ferreri et al. (1995, 174) la dose reçue par la tumeur est un déterminant important et les patients traités par plus de 55 grays à cette localisation ont une survie significativement plus longue, les auteurs recommandent une RET avec 45 à 50 grays et une surimpression portant la dose tumorale à 55 grays. Une dose de plus de 45 grays était à même de retarder la récurrence pour Michalsky et al. (1990, 315). Ces conclusions sont discutées par Brada et al. (1990, 69) dont l'étude (sur 25 patients) leur permet de douter de l'intérêt des recommandations de hautes doses et de grands champs d'irradiation. Maher et Fine (1999, 302) rassemblant plusieurs études de doses, ne retrouvent pas d'avantage au-delà de 40 grays même sous la forme d'une surimpression tumorale. Rosenthal et Green (1995 , 394) étudient plusieurs publications et citent des taux de réponse de 80 % avec des temps médians de survie de 14,5 à 40,8 mois, mais quelques cas seulement de survie à long terme, la combinaison de 8 séries donnait des

taux de survie à 1 an de 66 %, de 42 % à 2 ans et de seulement 7 % à 5 ans, les doses étaient discutées et les auteurs concluaient en l'équivalence d'une RET à 40 grays associée à une surimpression tumorale de 10 grays avec une marge de 2 centimètres autour de la tumeur ou 50 grays en RET, la rechute médullaire était alors de 4 à 25 %. Murray et al. (1986, 324) font une revue de la littérature incluant 693 cas dont 198 furent traités par chirurgie et radiothérapie avec une dose connue, la survie globale est de 43,3 % à 3 ans, la survie globale à 5 ans étant de 42,3 % pour ceux recevant plus de 50 grays sur le site tumoral initial et de 12,8 % pour les autres ($p < 0,05$), les médianes de survie correspondantes sont de 17 et 15 mois 47,5 % des survivants au-delà de 5 ans rechutent entre 5 et 12,5 ans. Ils citent Sagerman et al. (1983) qui ne retrouvent pas de contrôle local ou de survie à long terme avec des doses inférieures à 30 grays, Cox et al. (1974, ère pré-TDM) qui rapportaient une amélioration du contrôle local avec des doses supérieures à 45 grays, Berry et Simpson (1981) et Loeffler et al. (1985) dont les résultats suggéraient une amélioration du temps de survie pour des doses de plus de 50 grays (le premier, à l'ensemble du cerveau, le second à la tumeur). Hochberg et Miller (1988, 229) administrent une RET de 50 à 60 grays (fractions journalières de 1,8 grays) à 44 de leurs patients et en fonction de son atteinte 40 grays à la moelle épinière, ils obtiennent un taux de réponse complète ou partielle de 79 % et une médiane de survie de 21,5 mois pour les 35 patients évaluables. Pour O'Neil et Illig (1989, 342) faisant une revue de la littérature, la dose et le champs d'irradiation ne sont pas déterminés (encéphale dans sa totalité, tumeur ou encéphale associé à la moelle épinière), écrivant cependant qu'une RET d'au moins 50 grays améliore la survie. Ces auteurs rapportent que 93 % des récurrences sont confinées au SNC et seulement 7 % sont disséminées au reste du corps (rein, colon, testicule). Pollack et al. (1989, 371) concluent en l'intérêt de la RET à une dose de plus de 40 grays sans pouvoir déterminer celui de la surimpression tumorale, ils estiment aussi nécessaire la prise de l'œil dans le champs même en l'absence de maladie oculaire avérée, se basant sur leur série personnelle où 4 malades avec atteintes oculaires étaient indemnes de cette récurrence alors que 2 non initialement atteints récidivaient à cette localisation.

Nelson et al. (1992, 331) rapportaient un essai prospectif de phase 2 conduit entre 1983 et 1987 par le RTOG (83-15), évaluant la survie de 41 patients atteints de LCP traités par RET à la dose de 40 grays associés à une surimpression tumorale de 20 grays et une marge de 2 cm, par fractions journalières de 1,8 grays 5 jours par semaine, les patients recevaient de la dexaméthasone à la dose médiane de 8 mg /j (0 à 44). L'analyse de l'étude se fait 3,3 ans après la fin de la clôture du recrutement. Les tumeurs avaient au préalable été analysées après exérèse dans 56 %, biopsie dans 42 % des cas. Le temps médian de survie est de 11,6 mois à partir du début de la radiothérapie et de 12,2 mois à partir du diagnostic. La réponse complète radiologique est obtenue pour 39 % des patients inclus et 61,6 % des survivants au moment du contrôle, leur survie médiane était de 24,2 mois et la réponse partielle pour 19,2 % (survie médiane de 9,9 mois). La médiane de survie globale est de 11,6 mois (avec un suivi médian de 53,9 mois) depuis le début du traitement et de 12,2 mois depuis le diagnostic, les taux de survie à un et deux ans sont respectivement de 48 % et 28 %. La maladie récidivait dans le cerveau pour 61 % des patients (au site initial dans 41,5 %) dont 9,8 % avaient aussi des métastases à distance. 51 % des patients ont un échec thérapeutique localisé dans le cerveau seulement et 9,8 % dans le cerveau avec des métastases à distance (2 patients à la moelle épinière, 1 au testicule et 1 à la moelle osseuse), 3 patients ont un essaimage métastatique à distance sans récurrence cérébrale (1 à la moelle épinière, 1 aux ganglions lymphatiques abdominaux et au foie et 1 à l'œil), soit un total de 7 % de métastases médullaires. Les auteurs trouvent une valeur pronostique pour l'index de Karnofsky (la médiane de survie est de 21,1 mois pour les patients ayant un IK de 70 ou plus et de 5,6 mois en dessous ($p < 0,001$), et pour l'âge (les patients de moins de 60 ans ayant une médiane de survie de 23,1 mois tandis qu'elle est de 7,6 mois pour ceux de 60 ans et plus ($p = 0,004$) et pour l'âge les patients de moins de 60 ans ayant une médiane de survie de 23,1 mois tandis que ceux de 60 ans et plus elle est de 7,6 mois ($p < 0,001$, test du Log-rank). Ils concluent en la faible efficacité de la radiothérapie cérébrale en traitement du LCP, même avec des doses élevées et des champs larges d'irradiation. Corn et al. (2000, 109) reprennent l'évolution des patients traités par les protocoles RTOG 83-15 et RTOG 88-06 et en regroupent les données partant du fait qu'aucune différence n'avait été mise en évidence entre les deux études (voir le chapitre concernant le traitement combiné). Ils rapportent des taux de survie à 4 ans de 24 % après obtention d'une réponse complète, et seulement 11 % après une autre réponse (en analyse multivariée, seuls la réponse radiographique complète à la radiothérapie et l'index de Karnofsky de 70 ou plus étaient des facteurs pronostiques favorables de survie, et concluaient en l'absence de nécessité d'augmenter les doses de radiothérapie (RET 40 grays et surimpression de 20 grays ou RET de 41,4 Gy et 18 Gy). Rosenthal et Green (1995, 394) ne mettaient pas en évidence de relation entre le volume cérébral irradié et la survie alors que Gonzales et Schuster-Uitterhoeve (1983, 194) associant leur série à 2 autres, regroupant ainsi un total de 44 patients concluaient (avec réserves) en l'absence d'effet du champs d'irradiation. De Angelis et al. (1992, 128, 1999, 133) ne retrouvent pas d'amélioration de survie avec une surimpression

tumorale en plus d'une RET de 40-45 grays.

Gonzales et Schuster- Uitterhoeve (1983, 194) rapportaient l'absence d'effet d'une augmentation de dose au-delà de 50 grays avec une dose minimale de 40 grays, Daban et Bataille (1997, 118) et Nelson et al. (1999, 332) concluent en l'absence de relation dose-réponse. Pour De Angelis et al. (1992, 128) il semble que des doses de plus de 40 grays soient nécessaires avec un plateau dans le taux de contrôle local entre 45 et 50 grays.

Gonzales et Schuster- Uitterhoeve (1983, 194) concluent en l'intérêt d'une RET et celui d'une éventuelle radiothérapie prophylactique de l'ensemble du SNC sur les arguments de diffusion de la maladie et le risque de 25 % d'ensemencement du SNC au travers du LCR.

La radiothérapie spinale curative, en cas de localisation documentée de la maladie lymphomateuse à ce niveau, doit être délivrée avec des doses de 50 grays pour Levine et al. (cités par Monjour et al., 1990, 318). Pour Neuwelt et al. (1986, 333) cette situation représentait la seule indication à la radiothérapie. Pour Brada et al. (1990, 69) elle n'apporte pas à la survie par rapport à la seule RET.

La radiothérapie spinale prophylactique fut proposée devant la fréquente rechute à cette localisation après radiothérapie cérébrale (5 %), de manière systématique pour certains (Loefler et al. cités par Michalsky et al., 1990, 315), mais aussi en cas de cellules lymphomateuses mises en évidence dans le LCR (Pollack et al., 1989, 371), leurs présences étant un facteur de récurrence à distance du cerveau, certains auteurs (Hochberg et Miller, 1988, 229) proposent aussi d'envisager une radiothérapie spinale en cas de localisation profonde à proximité des noyaux gris centraux ou des ventricules cérébraux. Là encore les séries comportent un très faible effectif et aucune conclusion définitive ne peut être établie.

Rampen et al cités par Gonzales et Schuster Uitterhoeve (1983, 194) recommandaient l'irradiation de l'ensemble du système nerveux central avec 40-45 grays au cerveau et 25-35 grays à la moelle épinière, alors que Mendenhall et al. (1983, 313) recommandent la même dose encéphalique mais 30 à 35 grays sur l'axe spinal. Bogdahn et al. (1986, 60) précisent que la radiothérapie spinale doit intégrer les plexus brachiaux et lombo-sacrés, restant cependant prudents sur son utilisation en cas de recours à une chimiothérapie ultérieure.

Son intérêt fut controversé du fait de l'absence de preuve indiscutable de son efficacité, de ses effets secondaires et de l'utilisation progressive de chimiothérapies. La radiothérapie spinale intéresse près de 40 % de la moelle osseuse hématopoïétique (corps vertébraux et pelvis) (Fine et Mayer, 1993, 178, Ferreri et al., 1995, 174) et compromet la tolérance lors d'un éventuel recours ultérieur à une chimiothérapie (en ralentissant la reconstitution du pool cellulaire sanguin et de la moelle hématopoïétique), dont l'efficacité ne fait plus de doute.

Pour Michalsky et al. (1990, 315), en l'absence de maladie oculaire au moment du diagnostic, la partie postérieure des globes oculaires est incluse dans le champs de radiothérapie alors qu'en cas d'atteinte oculaire, même unilatérale, la totalité des deux yeux doit être incluse dans le champs d'irradiation. La radiothérapie oculaire doit être réservée aux patients ayant une atteinte oculaire suggestive de LIO au cours de l'examen à la lampe à fente (Maher et Fine, 1999, 302) avec une dose de 40 grays, de 35 à 45 grays en 4 à 5 semaines pour De Angelis et al. (1997, 130). Ferreri et al. (1995, 174) recommandent d'irradier les deux tiers postérieurs des globes oculaires avec des doses de 35 à 45 grays, la fréquente atteinte bilatérale, même en l'absence de signe objectif, justifiant ce traitement.

L'utilisation de radiosensibilisateurs est actuellement encore à l'état de recherche. Chamberlain et Levin (1990, 86) rapportent l'usage de l'hydroxyurée à la dose de 300 mg/m² toutes les 6 heures les lundis, mercredis et vendredis dans un protocole de radiothérapie se déroulant du lundi au vendredi, ils citent l'utilisation possible de iodo- ou bromo-desoxyuridine. Le métronidazole augmente l'activité de la radiothérapie sur les cellules tumorales hypoxiques et l'éthanidazole serait moins toxique (Black, 1991, 52). Roelcke et Leenders (1999, 392) utilisent le F 18 fluoro misonidazole (5 FMISO), un radiosensibilisateur marqué pour mesurer le degré d'hypoxie tumoral mais des artefacts techniques gênent les mesures, l'efficacité de la radiothérapie est fonction de la concentration des tissus en oxygène, les régions tumorales hypoxiques étant ainsi relativement protégées des effets des radiations les radiosensibilisateurs pourraient renforcer leur efficacité.

La radiothérapie hyperfractionnée (Girinsky et al. 1990, 190) est évoquée par plusieurs auteurs comme d'un intérêt potentiel, cependant aucune étude n'était, à notre connaissance récemment été publiée dans le cadre du LCP dans les 15 dernières années. Chamberlain et Levin (1990, 86) citent les travaux de Shin et al. (1985) sur le gliome qui rapportaient des résultats semblant démontrer une amélioration de survie, Michalsky

et al. (1990, 315) estiment que, sur des considérations expérimentales, la radiothérapie hyperfractionnée pourrait apporter des résultats meilleurs que le fractionnement standard. Ferreri et al. (1995, 174) rapportent l'expérience de Davey et al. (1983) concernant 8 patients atteints de LCP qui recevaient 64,8 grays (dose élevée) en 54 fractions de 1,2 grays deux fois par jour, la médiane de survie globale était de 24 mois, mais la toxicité était importante, 6 patients ayant une détérioration neurologique sans signe de récurrence lymphomateuse et trois en sont décédés. Dans cette étude la neurotoxicité était précoce et tardive associant somnolence, hypopituitarisme, altération cognitive, confusion, ataxie d'aggravation progressive, dysarthrie, hémicrânie, épilepsie, avec un taux de 11 % par an de démence et d'ataxie, et pouvant être létale chez les patients les plus âgés.

L'échec de la radiothérapie du LCP avec en particulier un fort taux de récurrence locale, alors que son efficacité est démontrée dans les lymphomes systémiques de même stade, serait expliqué (selon Nelson et al. 1992, 331, Daban et Bataille, 1997, 118) par le rôle du microenvironnement cérébral, de l'absence de système immunitaire local ou l'absence de possibilité pour les cellules immunitaires d'atteindre les sites tumoraux de par la présence de la barrière hémato-encéphalique, une éventuelle déficience du système immunitaire de ces patients, et la présence de facteurs de croissance des cellules lymphoblastiques relargués au cours de l'irradiation cérébrale.

A l'heure actuelle, il semble cependant se dégager un consensus sur l'usage de la radiothérapie encéphalique totale, avec une dose minimale de 40 grays (Nasir et al. , 2000, 329) (bien qu'une relation dose-réponse ne soit pas établie), qu'une dose supérieure à 50 grays amène un risque inacceptable de leucoencéphalopathie, l'intérêt de la surimpression tumorale est discuté. La radiothérapie oculaire est délivrée aux deux yeux en cas d'atteinte objective même unilatérale, la radiothérapie spinale est réservée aux cas de lésions démontrées à cette localisation.

Résultats des études les plus récentes.

Michalsky et al. (1990, 315) centrent leur travail sur la recherche de variables pronostiques et les modalités d'échecs thérapeutiques. 36 patients étaient enrôlés dans l'étude entre 1966 et 1988. L'âge médian était de 65 ans (14-81), il y avait 16 hommes et 20 femmes, 3 patients étaient immunodéprimés (1 sidéen, 1 sous corticothérapie pour purpura rhumatoïde et 1 avait eu une LAM six ans plus tôt considérée en rémission au moment du diagnostic de LCP). Sur les 36 patients 18 eurent une biopsie stéréotaxique, 8 une exérèse partielle et 8 une exérèse considérée macroscopiquement totale. 34 patients reçurent une radiothérapie, 18 une RET suivie d'une surimpression au site tumoral, 14 une RET seule, 1 une irradiation crâniospinale et 1 une radiothérapie sur le lit tumoral. Les doses de RET variaient de 36 à 55,8 grays (médiane 40), les doses tumorales variant de 20,4 à 60,6 grays (médiane 52), les deux patients ayant une atteinte oculaire recevaient une radiothérapie sur les orbites. (2 patients refusèrent tout autre traitement après la chirurgie). La chimiothérapie fut administrée à 6 patients, 1 reçut du MTX HD avant la radiothérapie, 3 une chimiothérapie concomitamment à la radiothérapie (2 du MTX intrathécal et 1 du cyclophosphamide et de la vincristine en IV), 2 une association de cyclophosphamide vincristine et prednisone après la radiothérapie. Au moment de la rédaction 70 % ont présenté une progression ou une récurrence de la maladie, 88 % avaient une récurrence cérébrale locale et ce après un délai médian de 3 mois suivant le début du traitement et tous avaient une évolution fatale. 8 % avaient une récurrence oculaire, 5 % une récurrence systémique ganglionnaire cervicale et sus diaphragmatique alors que dans le protocole RTOG 83 -15 étudiant l'action de la radiothérapie, la maladie récidive au cerveau dans 61. % des patients de la série et 9,8 % ont des métastases à distance.

Les taux de survie de l'ensemble des patients de la série à 1 et 2 ans étaient de 46 % et 27 %. Le temps de suivi pour les patients en vie au moment de l'étude variait de 9,2 mois à 190 mois (médiane 19,1 mois). La chirurgie complète ou partielle n'améliorait pas le contrôle local de la tumeur par rapport à la biopsie. Aucune corrélation entre la dose de radiothérapie et la survie sans progression locale n'était démontrée ($p = 0,26$), cependant lorsque seuls étaient considérés les patients ayant une rechute cérébrale il apparaissait qu'une augmentation de la dose retarde le moment de la rechute locale ($p = 0,03$).

En analyse multivariée contrôlant l'âge, l'état neurologique, la dose de radiothérapie, l'administration d'une chimiothérapie initiale prolongeait significativement la survie sans progression tumorale ($p = 0,04$) mais ne prévenait pas la rechute oculaire ou systémique.

L'extension de la résection chirurgicale n'avait pas d'incidence sur la survie ($p = 0,58$), l'augmentation de la dose de radiothérapie n'influait pas favorablement la survie (test de corrélation) mais semblait retarder la récurrence locale. L'administration d'une chimiothérapie dans le traitement initial montrait une tendance à

améliorer la survie ($p = 0,02$) et à augmenter le taux de contrôles locaux.

Les taux de survie sans progression tumorale à 1 et 2 ans des patients âgés de 60 ans ou moins de 57 % et 39 % comparés aux 43 % et 16 % des patients plus âgés ($p = 0,01$).

Un état neurologique avant radiothérapie qualifié de normal ou peu altéré était associé à des taux de survie de 63 % et 63 % à 1 et 2 ans comparés aux 43 % et 16 % des patients présentant une altération plus profonde et justifiant une hospitalisation ($p = 0,04$). Cependant le « bon état neurologique » à l'admission n'était pas corrélé à une survie plus longue ($p = 0,8$). Les auteurs expliquent cela par le fait que l'état neurologique à la présentation peut être en rapport avec l'œdème péritumoral ou une hydrocéphalie, et l'importance de la tumeur elle-même est alors moindre tandis que juste avant de débiter la radiothérapie (après prise en charge médicale notamment à l'aide d'une corticothérapie ou d'une dérivation ventriculaire du LCR), ces deux premières composantes ont souvent partiellement régressé et la part de la tumeur elle-même est plus manifeste (bien que les corticoïdes puissent avoir un effet sur la tumeur, effet inconstant et discuté, mais on peut toujours supputer que leurs effets seraient alors plus importants sur l'œdème péritumoral que sur la tumeur).

Les patients ayant une maladie confinée à un hémisphère cérébral ou cérébelleux avaient des taux de survie à 1 et 2 ans de 66 % et 52 %, significativement meilleurs que les taux de 31 et 10 % obtenus par les patients ayant une tumeur atteignant le tronc cérébral, les noyaux gris centraux ou la substance grise périventriculaire ($p = 0,04$). Les auteurs évoquent, entre autres explications possibles, la proximité du tronc cérébral des régions périventriculaires et le fait que les tumeurs du tronc cérébral soient plus souvent en cause dans les hydrocéphalies fatales et empiètent sur les centres cardiorespiratoires du cerveau amenant à un décès précoce (ils n'exposent cependant pas de faits autopsiques à l'appui de cette hypothèse).

L'extension de la tumeur au moment du diagnostic (solitaire, multiple, diffuse) n'eut pas d'impact sur la durée de survie ($p = 0,39$). Les estimations volumétriques de la tumeur n'étaient pas prises en considération par conséquent une masse unique peut théoriquement représenter une plus grosse masse tumorale que certains cas de maladie multifocale.

Les patients ayant eu une amélioration neurologique après radiothérapie (72 % de la totalité) avaient une plus longue durée sans rechute locale (64 % à 1 an) que ceux en état neurologique stable (25 % de la totalité) ou qui s'aggravaient dont seuls 25 % survivaient à 1 an ($p = 0,006$).

Au moment de l'analyse 26 patients avaient présenté une rechute ou une progression de la maladie. 88 % avaient une rechute cérébrale locale (les auteurs ne peuvent préciser s'il s'agit d'une récurrence au site initial ou différent), celle-ci survenant avec une médiane de 3 mois après le début de la radiothérapie et fut uniformément associée à une évolution fatale. Chez 3 d'entre eux l'œil était le site de rechute initiale traitée par radiothérapie (10, 30 et 40 grays) avec une durée de contrôle aussi longue que 30 mois. 2 d'entre eux développèrent une récurrence cérébrale et moururent de leur maladie, 1 autre décéda 21 mois après l'échec du traitement initial de pathologie intercurrente. 2 patients eurent une rechute systémique ganglionnaire cervicale et sus-diaphragmatique, malgré le traitement associant cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et prednisolone ils décédèrent de leur maladie 4 et 7 mois après la rechute systémique initiale.

Nelson et al. (1992, 331) conduisent une étude prospective sur la radiothérapie du LCP de mai 1983 à novembre 1987. Les patients avaient plus de 18 ans, le KPS était de 40 ou plus, l'histologie était prouvée et la maladie limitée au parenchyme cérébral (cytologie du LCR, myélographie).

Aucun patient n'était sidéen. 21 patients (51 %) avaient un KPS entre 70 et 100 tandis que pour 20 (49 %) il était entre 40 et 60. 14 patients (34 %) avaient moins de 60 ans et 27 (66 %) avaient 60 ans ou plus (âge médian 66 ans).

L'état des fonctions neurologiques était comme suit : 11 patients (27 %) étaient en activité (groupe 1), 20 (49 %) au domicile (groupe 2) et 10 (24 %) hospitalisés (groupe 3). Il y avait 24 hommes (59 %) et 17 femmes (41 %). La chirurgie consistait en une biopsie pour 17 (42 %), une résection pour 23 (56 %) et était inconnue pour 1 (2 %). La lésion était unique pour 33 (81 %) et multiple pour 8 (19 %).

La radiothérapie était délivrée en RET 40 grays prenant la base de C2, par fractions journalières de 1,8 grays et une surimpression de 20 grays sur la tumeur et 2 cm de marge. Durant la radiothérapie les patients recevaient tous de la dexaméthasone, la dose médiane était de 8 mg/j (0 à 44).

Aucune chimiothérapie ne fut débutée avant échec de la radiothérapie à deux exceptions : un patient recevait du méthotrexate par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya, il développa par la suite des métastases testiculaires et reçut une chimiothérapie supplémentaire ; un autre recevait un M-BACOD (MTX, bléomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, dexaméthasone) débuté à J2 de la radiothérapie, la dose de celle-ci fut réduite en conséquence à 54 grays, le MTX fut débuté après radiothérapie. 7 patients reçurent une chimiothérapie pour progression de la maladie avec des associations variées. Tous décédèrent d'une maladie progressive avec une survie médiane de 7 mois à partir du début de la radiothérapie.

L'analyse de cette étude se fait 3,3 ans après la fin de la clôture du recrutement. 27 patients (66 %) sont décédés de leur lymphome. 6 (15 %) survivaient sans récurrence à la dernière visite avec une médiane de survie de 53,9 mois (8,8 à 67,2) à partir du début du traitement et 54,5 mois (9 à 68 mois) à partir du diagnostic. 8 (20 %) étaient décédés, sans signe de lymphome, de maladie intercurrente (4 d'infection, 1 de pathologie cardiaque, 1 d'un AVC et 1 d'un hématome sous-dural).

La survie médiane globale est de 11,6 mois à partir du début du traitement et de 12,2 mois à partir du diagnostic. 4 patients décédaient en cours de radiothérapie (3 du fait de progression de la maladie, 1 d'une encéphalite herpétique), 1 autre, du fait de dégradation ne reçut pas la fin du traitement et décéda 2,5 mois plus tard.

Les analyses indiquent que le KPS est le facteur le plus significatif avec pour les patients ayant un IK de 70 et plus une médiane de survie de 21,1 mois alors que de 5,6 pour les autres ($p < 0,001$). Les taux de survie à 1 et 2 ans sont de 71 % et 48 % dans le premier groupe et de 25 et 10 % dans le second. L'âge est aussi un facteur pronostique avec une médiane de survie de 23,1 mois pour les patients âgés de moins de 60 ans et de 7,6 mois pour ceux de 60 ans et plus. Les taux de survie à 1 et 2 ans étant respectivement de 70 et 47 % pour les premiers et de 37 et 19 % pour les seconds. ($p = 0,004$). Le sexe n'en était pas un compte tenu du fait que les femmes étaient plus âgées (88 % de plus de 60 ans versus 50 % des hommes) et qu'elles avaient un plus mauvais statut de performance. De même le statut neurologique était corrélé à l'index de Karnofsky et n'était pas en lui-même significatif.

26 patients avaient un TDM réalisé 4 mois après le traitement et disponible pour une revue centrale. Les patients ayant une progression de la maladie en cours de traitement étaient exclus. 16 /26 avaient une RC en TDM dont 15 avaient cessé leur corticothérapie et 1 était en cours de réduction de doses. Le suivi médian était de 19,8 mois. 5 patients avaient une « presque RC » (3 patients présentaient une modification de faible densité en TDM sans produit de contraste et 2 une hyperdensité minimale le long du mur du ventricule latéral en l'absence de corticothérapie) leur survie médiane était de 24,2 mois et furent par conséquent inclus dans le groupe RC. 5 patients étaient déterminés comme RP (réponse mixte ou incomplète). La survie médiane était de 9,9 mois.

Parmi les 16 RC, 2 patients étaient en survie sans maladie à 5 ans (61,5 et 65,8 mois) et 1 à 8,8 mois avant d'avoir été perdu de vue. 3 patients n'avaient pas de récurrence au moment où ils décédaient de maladie intercurrente à 1, 3,8 et 19,8 mois, et deux patients avaient un contrôle local dans le cerveau mais décédaient de maladie à distance à 7,7 et 22 mois. 5 des 16 RC eurent des récurrences dans le champs d'irradiation (dont un ayant aussi des métastases à distance avec récurrence marginale), un patient eut une récurrence marginale à l'isodose 80 % et un troisième eut une récurrence controlatérale dans le volume ayant reçu 60 grays.

Selon la classification WF :

- il y avait 38 patients (92,7 %) ayant un type de grade intermédiaire : 2 (5 %) à petites cellules clivées, 23 (56 %) à grandes cellules clivées et non clivées (dont 19 soit 46 % sans différenciation plasmocytoïde et 4 soit 10 % avec), 3 (7 %) à grandes cellules clivées, 10 (24 %) à grandes cellules non clivées.

- 3 patients (7,3 %) atteints d'un lymphome de haut grade : 1 (3 %) à cellules indifférenciées et 2 (5 %) à grandes cellules immunoblastiques.

La différenciation plasmocytoïde était associée à une survie plus mauvaise, dans la classification de Rappaport les patients ayant cette caractéristique avaient une survie médiane de 7,6 mois contre 11,0 mois pour les patients ne la possédant pas. La même tendance était observée avec la classification WF mais dans les deux cas la signification statistique n'était pas atteinte.

Le site local reste le premier site d'échec, 21 /41 patients (51 %) ont un échec dans le seul cerveau et 4 /41 sont en échec dans le cerveau avec des métastases à distance (2 à la moelle épinière, 1 aux testicules, 1 à la moelle osseuse). Soit un total de 25 /41 (61 %). Seulement 3 /41 ont des métastases à distance sans récurrences cérébrales (1 à la moelle épinière, 1 aux ganglions lymphatiques abdominaux et au foie, 1 à l'œil). Le nombre total de métastases à la moelle épinière est de 3 (7 %) 2 sur les 3 ont une maladie intramédullaire. Les récurrences cérébrales surviennent au site initial sauf dans 4 cas.

Il y eut 3 cas de toxicité sévère, 1 de toxicité cutanée de grade 4 (2,4 %) avec une infection de plaie nécessitant un débridement chirurgical et une greffe cutanée, 2,4 % de toxicité neurologique avec une encéphalomalacie suite à l'administration de méthotrexate par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya et 2,4 % de radionécrose cérébrale. Par ailleurs trois cas de neurotoxicité potentielle, un hématome sous-dural, et un cas de démence et un d'AVC.

Médicaments antinéoplasiques.

Le traitement chimiothérapique actuel du LCP est calqué sur celui des lymphomes systémiques à haut risque et adopte les mêmes principes thérapeutiques, nécessité d'obtenir une rémission complète à la phase initiale, utilisation de moyens thérapeutiques réputés efficaces sur les lymphomes systémiques de grades élevés, prescription d'une chimiothérapie adjuvante à doses suffisamment élevées et distribuée sur une courte période. Le protocole doit cependant prendre en compte le siège intracérébral du lymphome, « protégé » par la barrière hémato-encéphalique, ainsi que le risque de neurotoxicité lié à certains antimétabolites et à l'association des radiations à la chimiothérapie. Le traitement du LCP doit aussi prendre en compte les fréquentes atteintes leptoméningées et ventriculaires de la maladie (Monjour et al. 1992, 318).

Si l'usage de la chimiothérapie paraît changer l'histoire naturelle du LCP avec une survie significativement prolongée dans certains sous-groupes de patients, il reste à définir les agents, les voies d'administration, les doses et les schémas optimaux ainsi que les conditions du recours à la radiothérapie (Maher et Fine, 1999, 302).

Rôle de la barrière hémato-encéphalique.

La barrière hémato-encéphalique est constituée des pieds des astrocytes, des jonctions serrées (barrière anatomique), de la lame basale (barrière physiologique). Il existe des variations anatomiques dépendant de la structure cérébrale avec au niveau des plexus choroïdes la BHE la présence de jonctions intercellulaires épithéliales plus que endothéliales (Kroll et Neuwelt, 1998, 260). La BHE est absente de certaines structures cérébrales telles que l'area postrema et l'éminence médiane (Poirier et al., 369). Son étude fait actuellement l'objet de mise au point de méthodes d'évaluation *in vivo* (Siegal et al., 2000, 415).

Elle empêche normalement le passage de nombreuses molécules vers le parenchyme cérébral. La pénétration au travers de la BHE est conditionnée par les propriétés physico-chimiques des molécules, en sont normalement exclus les médicaments ionisés, hydrosolubles (facteur le plus important selon Kroll et Neuwelt, 1998, 260), et ayant des poids moléculaires supérieurs à 180 Da. De nombreux agents anticancéreux pesant entre 200 et 1200 Da, ne passent donc que faiblement du sang vers le parenchyme cérébral lorsque la BHE est intacte (Neuwelt et al. 1991, 334).

Dans le LCP la BHE est partiellement rompue dans les masses tumorales, comme cela est mis en évidence par le rehaussement lors de l'injection de produit de contraste en TDM ou IRM (et probablement partiellement expliqué par son tropisme périvasculaire observé en anatomopathologie), alors que son intégrité semble probable dans les localisations microscopiques de la maladie (De Angelis et al. 1991, 127, Hildebrand et al. 1997, 221), bien que Stewart (1994, 425) estime qu'un très petit nombre de cellules tumorales suffisent à induire une fuite locale. La rupture régionale permet initialement l'entrée de médicaments ne pénétrant pas normalement dans le parenchyme cérébral, cependant au fur et à mesure des manifestations de l'efficacité thérapeutique, la BHE est restaurée et les produits ne pénètrent plus à des concentrations suffisantes pour être tumoricides. Ce phénomène est indirectement illustré par l'étude de Cohen et al. (1986, 102), les auteurs traitent un patient par le protocole DEMOB (voir ci-dessous) avec des doses de MTX HD variant de 7,5 à 15 g/m² en adaptant les doses aux taux résiduels dans le LCR à la vingt-quatrième heure et en ayant pour objectif une valeur supérieure à 10⁻⁶ M. Ils observaient que la dose initiale de 7,5 g/m² était suffisante, mais que après la quatrième cure (1 cure par semaine) la concentration de MTX chutait dans le LCR et nécessitait une augmentation de dose à 12 g/m². Il est plus directement mis en évidence par Ott et al. (1992, 350) qui utilisent la tomographie à émission de positons pour évaluer l'état de la BHE chez deux patients avant et en cours de chimiothérapie première par un protocole de type MACOP-B (voir ci-dessous). Les auteurs surveillent de manière hebdomadaire la perméabilité de la BHE, et rapportent qu'elle était, après 5 semaines de traitement, identique à celle d'un parenchyme cérébral normal indemne de tumeur (la reproductibilité de l'examen étant de 90 %). La réduction de la perméabilité mesurée en TEP était corrélée avec celle de la taille tumorale en TDM, et pour un patient la reprise évolutive à la vingt et unième semaine était objectivée en TDM et TEP. Les auteurs évoquent le peu d'intérêt thérapeutique d'utiliser des molécules ne passant pas la BHE au-delà de la quatrième semaine de traitement.

Les données accumulées dans d'autres types de tumeurs ne semblent pas pouvoir être directement extrapolables au LCP (Hildebrand et al. 1997, 221, Stewart, 1994, 425, Prados et Chang, 1995, 375) dont les caractères de diffusion, de comportement des cellules tumorales vis à vis de la BHE, en particulier de son environnement, et peut-être le rôle de cette barrière dans le passage de facteurs de croissance, sont différents.

Cette importance de la BHE est relativisée par Stewart (1994, 425) même si l'exposé concerne les tumeurs cérébrales en général et non le cas, probablement particulier, du LCP. L'auteur explore d'autres mécanismes d'inactivité médicamenteuse, et émet de nombreuses réserves sur les expériences antérieures démontrant le rôle de la BHE. Il évoque, en particulier, le rôle de la pression interstitielle intratumorale supérieure à la pression interstitielle du parenchyme cérébral adjacent et interprète le mécanisme d'action du manithol utilisé pour rompre la BHE selon cet axe, ce qui pourrait expliquer son activité dans le LCP, cette activité n'étant pas retrouvée avec une corticothérapie préalable du fait de la réparation de la BHE par ces molécules. Il allègue aussi d'une chimiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales du LCP différente de celle des lymphomes systémiques pour expliquer la différence d'efficacité des protocoles de chimiothérapie dans les deux groupes de maladies, ainsi que de phénomènes de transport membranaire de certains médicaments expliquant leur activité. Ott et al. (1992, 350) estiment que l'existence de phénomènes de transport transmembranaires spécifiques pourraient jouer un rôle pour certains médicaments comme c'est le cas pour le glucose et les acides aminés. La part impartie à la résistance tumorale et aux passages des chimiothérapies reste un sujet débattu, il semble cependant que la relativement grande sensibilité du LCP à la chimiothérapie soit une particularité parmi les tumeurs cérébrales.

Pour certains auteurs (Neuwelt et al. 1991, 334) il y aurait deux types de chimiothérapie des tumeurs cérébrales primitives. Celle qui est indépendante de la BHE postule que les médicaments donnés en intraveineux ou intra artériel peuvent l'être sans rompre la BHE alors que celle-ci l'est déjà par la tumeur (comme mis en évidence par la prise de contraste en neuroimagerie), les produits passant donc dans la tumeur et non dans le parenchyme cérébral normal protégé par l'intégrité de la BHE. La chimiothérapie serait alors concentrée au site tumoral sans atteinte potentiellement toxique du parenchyme normal. L'autre type (chimiothérapie dépendante de la BHE) a deux préambules, d'abord la BHE n'est pas complètement et uniformément ouverte au niveau des tumeurs cérébrales (selon les auteurs les expériences animales et celles réalisées sur des tumeurs humaines montrent une faible perméabilité des vaisseaux tumoraux), ensuite les cellules tumorales peuvent proliférer derrière une BHE intacte dans les régions du cerveau apparaissant normales en imagerie

Il est concevable que le seul caractère structural de la BHE n'explique pas à lui seul tous les mécanismes d'activité et de non-activité médicamenteuses et que les rôles biochimiques, enzymatiques, pharmacologiques, électriques, immunologiques, de transport au travers des cellules endothéliales (rôle de récepteurs spécifiques, de phénomènes d'endocytose, de pores de la membrane cellulaire,), actuellement entrevus (Thapar, 1995, 433) seront à prendre en compte pour les comprendre et les adapter aux traitements.

Certains auteurs utilisent le manithol administré en intra artériel pour rompre la BHE. Le manithol hyperosmolaire entraîne une rétraction des cellules endothéliales et une ouverture mécanique des espaces intercellulaires habituellement maintenus fermés par des jonctions intercellulaires, mais aussi un dysfonctionnement du système de second messager entraînant une altération du cytosquelette (Kroll et Neuwelt, 1998, 260). Les modèles expérimentaux montrent que la délivrance médicamenteuse pourrait être multipliée par 10 à 100 à la tumeur et au parenchyme cérébral, avec des variations suivant les régions du cerveau (la RBHE osmotique des tumeurs est plus difficile que celle du cortex ipsilatéral) et les caractéristiques de la tumeur (type et taille), le seuil de RBHE étant directement relié à la perméabilité de la tumeur avant RBHE). Les études animales montrent que la RBHE permet une augmentation de passage du produit de 30 à 61 % dans le parenchyme cérébral 15 mn après son début, le retour à l'état basal se faisant en une demi-vie de 24 +/- 14,3 mn (Siegal et al., 2000, 415). Après RBHE le pourcentage de volume accessible des tissus par le MTX augmente de 3 à 6 fois dans la tumeur et de 4 à 10 fois dans le parenchyme cérébral périphérique (comparé à une solution saline). La RBHE entraîne une diminution de la vitesse de transfert des substances au travers du parenchyme cérébral vers le LCR. Elle atteint les espaces de Virchow-Robin (parfois envahis de cellules tumorales) ce qui ne serait pas le cas de la chimiothérapie intrathécale ou intraventriculaire (Kroll et Neuwelt, 1998, 260). La technique nécessite une anesthésie générale, celle-ci étant un facteur limitant de l'inclusion des patients dans le protocole puisque exigeant un bon état cardio-respiratoire et l'absence de chirurgie vasculaire telle que endartériectomie carotidienne ou greffe artérielle fémorale, une fonction rénale correcte et un KPS > 60 (entraînant de facto l'élimination de certains patients âgés ou en plus mauvais état, eux-mêmes facteurs de mauvais pronostic dans le LCP).

Des molécules autres que le manithol et qui devraient faciliter la pénétration des agents anticancéreux (ceci pourrait être crucial pour une utilisation éventuelle de techniques d'immunothérapie) sont actuellement à l'étude, Hildebrand et al. (1997, 221) évoquent le peptide RMP 7, analogue de la bradykinine qui aurait la capacité d'augmenter la perméabilité de la BHE dans la zone péri-tumorale infiltrée de cellules néoplasiques.

Cependant après injection de bradykinine les modifications de délivrance du MTX sont plus faibles, et les données varient en fonction du modèle étudié.

Voies d'administration.

Les premières chimiothérapies étaient administrées uniquement par la voie veineuse. Face aux échecs thérapeutiques enregistrés et au rôle dévolu à la barrière hémato-encéphalique, la chimiothérapie intra-artérielle a été expérimentée, celle-ci permettant en principe d'augmenter la dose de médicaments administrée à la tumeur sans augmenter la toxicité systémique, et de circonvenir la BHE lorsqu'elle est administrée au cours d'un protocole utilisant des solutés de perfusion hyperosmolaires entraînant son ouverture transitoire. Parallèlement, et devant le constat de la grande fréquence des localisations périventriculaires et méningées de la maladie dès la prise en charge initiale du patient ou lors de la récurrence, ont été instaurées les injections intrathécales d'agents anticancéreux (essentiellement aracytine, méthotrexate et corticoïdes) soit par l'intermédiaire de réservoirs sous-cutanés dont l'extrémité était placée dans une cavité ventriculaire, soit par injections dans l'espace épidural au niveau lombaire. Si ces traitements sont d'un apport réel pour la plupart des auteurs, leur place dans la prise en charge de la maladie n'est cependant pas encore précisée.

En dehors des éléments de chimiosensibilité intrinsèques aux cellules tumorales, il semble que la quantité de médicament et le temps de contact avec les cellules tumorales soient importants, ces deux caractéristiques étant approchées par « l'aire sous la courbe » des concentrations de médicament dans un milieu en fonction du temps. Les modifications entraînées dans la pharmacocinétique des médicaments par les différentes voies d'administration étant mises à contribution en vue d'optimiser leur efficacité, mais aussi de minimiser leur toxicité en évitant l'exposition à de hautes doses (Hiraga et al. 1999, 222).

Pour Bogdahn et al. (1986, 60) l'administration locale de méthotrexate ou d'aracytine par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya ou de Rickham apporte une efficacité thérapeutique en cas de cellules néoplasiques dans le LCR. Sarazin et al. (1995, 400) rapportent une série de quatre patients traités par le même protocole, alors qu'aucun n'avait de stigmate d'atteinte méningée en début de traitement, un seul reçu du MTX intrathécal en plus du protocole, ce patient est le seul survivant au-delà de 10 mois alors que les autres patients sont décédés d'une rechute méningée extensive. Reiter et al. (1996, 385) traitaient 54 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et 261 autres ayant un lymphome de Burkitt par le protocole LNH BFM 90, de 1990 à 1995. A un sous-groupe de patients ils administrent aussi une association de MTX (12 mg), aracytine (30 mg) et 10 mg de prednisolone en intrathécal, ils n'observent aucun effet indésirable majeur et une efficacité supérieure du traitement intrathécal en cas d'atteinte du SNC par une des deux maladies. Schultz et al. (1996, 406) administrent du MTX dans le LCR en cas de présence de cellules lymphomateuses et observent une médiane de survie plus longue, sans cependant atteindre la limite de significativité statistique, pour ces patients que pour ceux n'en ayant pas reçu (sans cellule lymphomateuse dans le LCR à la prise en charge initiale). Pour De Angelis et al. (1992, 128) l'administration des médicaments par l'intermédiaire du réservoir assurerait une meilleure distribution dans les espaces sous arachnoïdiens que ne le ferait l'injection au niveau lombaire, Ferreri et al. (1995, 174) citent Shapiro et al. (1975) et Rappoport et al. (1972) qui rapportaient une meilleure distribution du MTX au travers d'un réservoir d'Ommaya avec des concentrations thérapeutiques durant plus de 48 heures. Nous verrons le rôle de la rupture de la BHE lors de l'exposé de l'ensemble du protocole.

Médicaments utilisés.

Il n'est pas question de revoir ici de façon exhaustive la pharmacologie, les modalités d'administration et les effets indésirables des médicaments utilisés, mais de relater les éléments retrouvés à la lecture des articles qui permettent d'appréhender les conditions d'établissement et de réalisation des protocoles comportant certains médicaments (en particulier ceux semblant les plus actifs) ainsi qu'une partie de la surveillance afférente. Il sera aussi fait relation de certaines particularités de dosages et de modifications éventuelles.

Delwail et Bataille (1997, 143) étudient de manière rétrospective, à partir des patients pris en charge dans plusieurs centres et par des traitements variés, le rôle des anthracyclines, de la cytarabine et du méthotrexate, ils concluent à la supériorité statistiquement démontrée de l'association radio-chimiothérapie (celle-ci comportant le protocole CHOP dans 80 % des cas) et à l'intérêt de l'utilisation du MTX à fortes doses ou de la cytarabine (effectif trop faible pour démontrer leur supériorité), la chimiothérapie intrathécale ne prouvant pas son utilité.

Certaines études sont réalisées chez des patients atteints d'une autre maladie que le LCP et les données obtenues dans ces cas doivent y être transposées avec une extrême prudence du fait de ses caractéristiques, en particulier celles de la BHE.

Méthotrexate.

Pour Damek et Hochberg (1998, 121) ainsi que pour Maher et Fine (1999, 302) le MTX est le dénominateur commun des protocoles efficaces dans le traitement du LCP. Il semble que le premier rapport de l'efficacité du MTX dans le LCP soit dû à Herbst et al. (1976, 215) qui traitaient un patient en récurrence précoce après radiothérapie, par MTX intrathécal avec une survie sans récurrence de plus de 4 ans. Erwin et Canellos (1980, 166) observent l'activité du MTX-HD dans le LCP en rechute en traitant un patient (après chirurgie et radiothérapie) avec des doses de 3 g/m² en IV (17 cures au total administrées à intervalles progressivement croissants), le patient répondant dès la troisième semaine et était en rémission 12 mois après le début de la chimiothérapie.

Le MTX est un analogue de l'acide folique agissant par son activité antifolique, bloquant ainsi la dihydrofolate réductase, la synthèse des purines et de l'ADN. Il serait actif sur les cellules hypoxiques (diminution de l'index mitotique) dont la présence est évoquée au sein du LCP (Stewart et al. , 1994, 425), et certains métabolites (polyglutamates) restant stables dans la cellule néoplasique auraient une activité identique à retardement (Espié et al. , 1992, 167), ces éléments montrant le caractère insuffisant des données pharmacocinétiques pour expliquer l'activité du MTX dans le LCR, voire dans le parenchyme cérébral. La concentration minimale tumoricide efficace était estimée à 10⁻⁶ M (durant 18 heures au moins, Neuwelt et al. 1986, 333) par Hryniuk et Bertino en 1969 à partir d'expériences tirées de patients leucémiques (Herbst et al. 1976, 215). On dispose lors de son utilisation d'un monitoring potentiel par détermination de ses taux, et d'antidotes en cas de surdosage, les dérivés tétrahydrofoliques. Ces derniers sont utilisés pour minimiser les effets systémiques du MTX (principalement gastro-intestinaux et hématopœtiques) en administration au-delà de la vingt quatrième heure. Le MTX est éliminé en quelques heures dans les urines, dans un deuxième temps la partie accumulée dans les viscères et le LCR est lentement relarguée dans la circulation, le rôle de cet antidote est alors de neutraliser ces taux résiduels qui peuvent être durables, minorant ainsi certains effets toxiques.

L'administration du MTX peut se faire par voie veineuse, artérielle ou intrathécale. Shapiro déterminait la dose à injecter en intrathécal à 12 mg pour obtenir une concentration efficace dans le LCR durant un minimum de 24 heures. En théorie cette voie serait préférée pour traiter les atteintes méningées de la maladie, cependant ce mode d'administration, lorsqu'il est utilisé isolément, ne permet pas d'obtenir des taux élevés dans le cerveau en dehors des deux à trois millimètres proches du LCR (Fine et Mayer, 1993, 178 , Maher et Fine ; 1999, 302), et la voie veineuse doit être préférée pour administrer le MTX à hautes doses (>1 g/m² ou ≥ 1,5 g/m²) en cas d'atteinte parenchymateuse (Van der Waal et al. , 1995, 449). Pour Ferreri et al. (1995, 174) le traitement intrathécal permet une répartition plus homogène du produit dans l'espace sous arachnoïdien, ils rapportent les travaux de Shapiro et al. (1975) et de Rapoport et al. (1972) qui y montraient la présence de concentrations thérapeutiques durant plus de 48 heures. La nécessité d'un traitement visant spécifiquement la maladie méningée, éventuelle ou avérée, reste cependant à démontrer (Maher et Fine , 1999, 302). La voie artérielle permet quant à elle d'obtenir un pic dans le cerveau dès la troisième heure avec des concentrations moyennes de 2,3 . 10⁻⁵ M (2,6 . 10⁻⁶ à 1,3 . 10⁻⁴ M) chez 5 patients de Neuwelt et al. (1986 , 333) alors que la voie IV n'apportait que des taux de 6 . 10⁻⁷ M (après administration de 1 à 5 g de méthotrexate au cours d'un protocole de rupture osmotique de la barrière hémato-encéphalique).

Le MTX a un poids moléculaire de 400 Da et est fortement lié aux protéines plasmatiques expliquant qu'à doses conventionnelles il traverse mal la barrière hémato-encéphalique, n'atteignant des taux thérapeutiques dans le LCR après injection de 1 g/m² que dans 22 % des cas (Schuller et al. , 1986, cités par Monjour et al. , 1992, 318). Délivré par voie veineuse à hautes doses il a été signalé apporter des concentrations efficaces dans le LCR par Tattersall et al. (cités par Skarin et al. , 1977, 416) et Shapiro et al. (cités par Maher et Fine, 1999, 302), les premiers traitent 20 patients souffrant de LMNH systémique (dont 6 ont une atteinte du SNC) par MTX IV avec des doses allant de 1 à 7,5 g/m², obtenant des taux dans le LCR à 24 heures entre 3,3 et 10 . 10⁻⁶ M correspondant approximativement à 50 % des taux sanguins. Gabbaï et al. (1989, 185) montrent que, pour 9 de leurs patients atteints de LCP et chez qui les mesures sont réalisées, l'administration IV de 3,5 g/m² permet l'obtention d'un taux dans le LCR au-dessus de la concentration thérapeutique à la vingt quatrième heure, inférieur à la quarante huitième (10⁻⁷ M) et à la soixante douzième (10⁻⁸ M). Hiraga et al.

(1999, 222) confirment que la concentration du MTX dans le LCR est liée aux concentrations sanguines (et rapportent que la quantité de MTX dans le LCR est proportionnelle à son pic sérique), dans leur étude ceux-ci étaient supérieurs à ceux antérieurement rapportés au cours des leucémies aiguës, ce phénomène pouvant être expliqué par la rupture de la BHE au cours du LCP. Ils trouvent par ailleurs une diminution des concentrations médicamenteuses dans le LCR après la troisième cure et évoque en particulier pour les patients les plus jeunes la possibilité d'augmenter les doses de MTX à partir de la troisième cure. Pour Ferreri et al. (1995, 174) l'administration de MTX HD ($> 3 \text{ g/m}^2$) permettrait des concentrations thérapeutiques durant moins de 24 heures, en conséquence de quoi, un traitement intrathécal serait nécessaire pour avoir une exposition prolongée des méninges. Cependant Allen et al. (1980, 11) rapportent que le MTX est présent dans le cerveau et le LCR durant plus de 48 heures lorsque injecté par voie veineuse à des doses allant de 8 à 20 g/m^2 . D'autres auteurs (Borsi et Moe, 1987, 65) publient leurs conclusions sur la pharmacocinétique du MTX en administration par voie veineuse, dans d'autres conditions cependant (enfants de 1 à 19 ans, atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques, fourchette de doses plus ample et hautes doses plus élevées). Ils rapportent une relation entre la racine carrée de la concentration de MTX dans le sang à l'état stable ou dans le LCR et le logarithme de la dose, une corrélation entre le log des taux sanguins et le log de ceux du LCR à des doses allant de 5 à 8 g/m^2 , il existe cependant de grandes variations intra et inter individuelles. Ils suggèrent l'existence de deux modes de transport actif du MTX au travers de la BHE. Das et Hochberg (1996, 122) estiment que la dose de MTX optimale à administrer par voie veineuse se situe entre $3,0$ et $7,5 \text{ g/m}^2$.

Le rôle des conditions d'administration d'un médicament est illustré par l'étude de Hiraga et al. (1999, 222) avec le méthotrexate. Les auteurs administrent par voie veineuse 100 mg/kg de méthotrexate (équivalent à $3,5 \text{ g/m}^2$), durant deux ou trois cures à quinze jours d'intervalle en fonction de la réponse, à un total de 29 patients atteints de LCP répartis par randomisation en deux sous-groupes en fonction de la durée de perfusion du produit, 3 heures («perfusion rapide») ou 6 heures («perfusion lente»). Leurs résultats montrent que la perfusion «rapide» augmente le pic concentration de MTX dans le LCR, le temps de présence d'un taux thérapeutique (ceux-ci étant observés pour tous les patients du groupe jusqu'à la douzième heure et chez 5 des 6 patients à la vingt quatrième) et donc «l'aire sous la courbe» du médicament, qui représente pour de nombreux auteurs un indice important d'activité de celui-ci. Ils observent parallèlement que la réduction de la taille tumorale est plus importante avec le protocole «perfusion rapide» que lors de l'injection sur 6 heures, que la réponse tumorale est meilleure, enfin que la survie est plus longue (n'atteignant cependant pas la limite de la signification statistique du fait d'effectifs trop faibles). Accessoirement les auteurs rapportent une réduction significative de la taille tumorale entre la première et la deuxième cure et la première et la troisième dans chaque groupe mais pas entre la deuxième et la troisième, ce qui pourrait être un argument indirect du rôle de la restauration de la BHE préalablement exposé, bien que d'autres facteurs puissent intervenir. Le faible effectif et le manque de recul évolutif empêchent de tirer des conclusions sur la toxicité (en particulier neurocognitive tardive) propre à chaque modalité de perfusion.

Le MTX est un neurotoxine connue. La neurotoxicité du MTX est liée à la dose totale cumulative, mais aussi à la voie d'administration (De Angelis, 1999, 133). En général la toxicité des protocoles incluant le MTX en IV, même à fortes doses (au-delà de 1 ou $1,5 \text{ g/m}^2$ suivant les auteurs, Mac Donald, 1991, 297, Fine et Mayer, 1993, 178, Balmaceda et al. 1995, 27, Glass et al., 1996, 193, Blay et al., 1996, 55), est acceptable lorsque le traitement associe une sauvegarde par acide folinique. Le MTX est peu myélotoxique (toxicité liée à la durée d'exposition au médicament plus qu'à sa concentration pour Monjour et al. 1992, 318) et le retentissement gastro-intestinal (mucite, diarrhée, nausées, vomissements) est mineur (Espié et al., 1992, 167). La toxicité aiguë est rénale par précipitation de cristaux de MTX dans les tubules proximaux avec retard d'élimination rénale du produit, augmentation des taux sanguins et majoration de la toxicité systémique, en particulier chez les patients les plus âgés, pouvant être prévenue ou minimisée par une hyperhydratation et une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium (Maher et Fine 1999, 302), l'administration de dérivés tétrahydrofoliques (acide folinique, 5-formyl-tétrahydrofolate ou leucovorine, 5-méthyl-tétrahydrofolate) à hautes doses étant requise en cas d'insuffisance rénale avérée. L'insuffisance rénale non oligurique est rarement observée (De Angelis et al. 1999, 132). Moins fréquemment peuvent apparaître une hépatotoxicité ou une pneumopathie, exceptionnellement et uniquement avec de fortes doses, des épisodes de pseudo-AVC, qui peuvent survenir dans les jours suivants une cure, débutant par des troubles de la vigilance, mais régressant en général en quelques jours ou semaines (Abrey et al. 1998, 2, Nasir et al., 2000, 329), qui peuvent ne pas récidiver lors des cures suivantes (Mac Donald, 1991, 297). Plus redoutée, la neurotoxicité tardive peut causer une leucoencéphalopathie (plus rarement une myélopathie), celle-ci serait rare en dessous de $1,5 \text{ g/m}^2$ en IV selon Gabbai et al. (1989, 185), que le MTX soit administré

par voie veineuse ou intrathécale, par voie lombaire ou par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya. Elle est particulièrement plus fréquente en cas d'association avec la RET (Maher et Fine, 1999, 302), sa survenue semblant cependant fonction de la dose de radiations et de la séquence thérapeutique, elle serait plus fréquente lorsque la radiothérapie précède l'administration de MTX (Bleyer, 1981, 58, Chamberlain et Levin, 1990, 86). En dehors d'une leucoencéphalopathie, le MTX peut entraîner des modifications de la substance blanche périventriculaire mieux visibles en IRM, ou une microangiopathie, cette dernière étant rapportée survenir en 1 à 12 mois avec des doses de plus de 10 g/m² données à intervalles de moins de 7 à 10 jours (Guha Takurta et al. , 1999, 199). La neurotoxicité est liée à la dose cumulative de MTX, à la voie d'administration, le risque est supérieur en cas d'association de deux modalités parmi les suivantes : MTX HD systémique, MTX intrathécal et radiothérapie cérébrale (en particulier RET), la toxicité semblant alors synergique et non seulement cumulative, l'association des trois apportant une toxicité encore supérieure. Comme déjà signalé, la séquence thérapeutique joue aussi un rôle. Lorsqu'il est administré par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya le MTX peut entraîner une leucoencéphalopathie focale due au dysfonctionnement du dispositif et survenant 5 mois après l'administration initiale (Stone et al. , 1999, 426), dans le cas décrit par De Waal (1993, 137) la leucoencéphalopathie était associée à une nécrose cérébrale focale (la patiente n'ayant pas reçu de radiothérapie) et survenait deux mois après la première injection. Lors de l'administration intrathécale une méningite chimique peut survenir au-delà de 50 mg. Le surdosage accidentel (plus de 500 mg) peut entraîner une myélopathie ascendante et une leucoencéphalopathie nécrosante, dans ce cas un drainage précoce du LCR est associé à l'administration systémique de leucovorine à hautes doses et à une diurèse alcaline. Enfin le méthotrexate peut induire des troubles olfactifs à type de parosmie ou d'hyposmie (Norès et al. 2000, 337). Certains phénomènes paradoxaux ont été décrits lors des traitements de lymphomes systémiques, se manifestant par la croissance ou l'apparition de nouvelles lésions et leur régression ou disparition à l'arrêt du MTX (Bernardeau et al. , 1998, 45), n'ont pas été décrits dans le LCP.

Le méthotrexate en traitement du LCP étant utilisé à hautes doses par voie veineuse, il intègre une sauvegarde par dérivés tétrahydrofoliques, dont les modalités d'administration peuvent varier au cours des protocoles. Son objectif est d'antagoniser les effets systémiques du MTX, principalement gastro-intestinaux et myélosuppresseurs (Nasir et al. , 2000, 329) sans en altérer l'activité dans le SNC, du fait d'une différence des enzymes cibles dans les tissus.

Sa prescription reste empirique mais peut être optimisée par les dosages du MTX dans le sang, qui sont surveillés tant que la méthotrexatémie dépasse le seuil considéré comme toxique (en général 10⁻⁸ ou 5.10⁻⁸ M).

Leurs structures chimiques sont proches et ils sont supposés pénétrer la BHE de façon identique au MTX (Cohen et al. , 1986, 102), mais Monjour et al. (1992, 318) citant les travaux de Mehta et al. (1983), rapportent que l'injection de 100 mg/m² de leucovorine n'entraînait qu'une faible élévation du taux de 5-MTHF, insuffisante pour neutraliser l'effet thérapeutique du MTX sur les cellules néoplasiques. Ils sont reconnus limiter les effets indésirables du MTX sur la moelle osseuse, le foie et l'intestin. Leur rôle sur le SNC reste cependant sujet à controverses, Cohen et al. (1986, 102) rapportent leur expérience avec du MTX-HD (7,5 à 20 g/m²) avec sauvetage par 460 à 800 mg/m² de leucovorine débutée au plus tard 36 heures après le MTX sans survenue de leucoencéphalopathie.

Lorsque le MTX est administré par voie veineuse et à hautes doses, les patients peuvent, au cours de la perfusion ou dans les heures suivantes être atteints de somnolence, fatigabilité, de confusion, d'une désorientation, de signes d'hypertension intracrânienne (avec ou sans œdème cérébral) ou de crises comitiales. Ces phénomènes sont transitoires et peuvent être traités par une corticothérapie. La neurotoxicité sub-aiguë peut se manifester par un épisode de pseudo-AVC, une crise comitiale, des signes d'hypertension intra crâniennes, une altération de la conscience, des troubles moteurs ou une atteinte des nerfs crâniens. Le retour spontané à la normale s'effectue en général en quelques jours. La neurotoxicité tardive survient plusieurs mois à plusieurs années après le traitement, et le tableau est celui d'une leucoencéphalopathie. Le méthotrexate HD a été montré causer une leucoencéphalopathie sévère en association à des troubles de la personnalité, une démence progressive, une encéphalopathie focale, une paralysie pseudo-bulbaire, une quadriparésie spastique et une stupeur. Des éléments suggèrent que la leucovorine peut être efficace dans la prévention de la leucoencéphalopathie au méthotrexate et pourrait même être utile en traitement

Le méthotrexate intrathécal peut entraîner une arachnoïdite aiguë ou méningite chimique. Elle surviendrait dans 10 à 35 % des cas selon (Uldry et al. , 1991, 442)., habituellement dans les douze heures suivant son administration intrathécale. Le tableau est celui d'une méningite avec signes d'hypertension

intracrânienne (céphalées, raideur de nuque), parfois sensations vertigineuses ou, plus rarement, d'autres signes focalisés, associés à de la fièvre. L'examen du LCR révèle une élévation de la Pression IntraCrânienne, une pléiocytose à polynucléaires (De Angelis et al. 1990, 126), une hyperprotéïnorachie. Les symptômes se résolvent habituellement en 1 à 2 jours mais peuvent parfois persister plus d'une semaine. Divers facteurs participent à sa survenue. Les concentrations de méthotrexate dans le LCR seraient généralement élevées. Les corticoïdes permettent une guérison plus rapide.

Plus rarement une myélopathie ou une encéphalopathie peuvent apparaître, se manifestant initialement par des troubles moteurs d'origine encéphalique ou médullaire. Elles seraient plus fréquentes en cas d'administrations répétées à intervalle court (deux fois par semaine), de doses élevées et de longue durée du traitement. Les troubles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement, parfois après diminution des doses. La myélopathie se présente comme l'installation aiguë ou subaiguë en vingt quatre à quarante huit heures, plus rarement en une à deux semaines, d'une paraplégie flasque, exceptionnellement d'une tétraplégie, la récupération peut être très lente, parfois nulle, toujours imprévisible. Dans les cas les plus graves il existe une nécrose localisée de la moelle et des origines des racines (Uldry et al. , 1991, 442). Le mécanisme étiopathogénique serait secondaire à une concentration excessive du méthotrexate en rapport avec un trouble de la dynamique du liquide céphalo-rachidien, ou en relation avec une toxicité du produit conservateur. Dans le cas décrit par Massenkeil et al. (1998, 308) la patiente recevait aussi de MTX HD systémique et une prophylaxie neurologique par cytarabine et dexaméthasone intrathécales). Un syndrome de la queue de cheval peut aussi être révélateur (Mac Donald , 1991, 297). Une leucoencéphalopathie serait rare lors de l'utilisation de la voie intrathécale, ce constat doit être relativisé par le fait qu'elle est rarement utilisée isolément. Pour Bleyer et al. (1981, 58) le méthotrexate per os ne présente pas cette toxicité , cependant Filley (1999, 177) rapporte des cas où une leucoencéphalopathie survient en cours de traitement par voie orale d'une polyarthrite rhumatoïde.

D'autres médicaments ont été impliqués dans la survenue de leucoencéphalopathie ou de syndromes voisins, le BCNU (leucoencéphalopathie proche de celle du MTX), le 5 fluoro-uracyl (provoque une leucoencéphalopathie multifocale inflammatoire seul ou en combinaison avec le lévamisole), la fludarabine à hautes doses (une leucoencéphalopathie multifocale diffuse nécrosante prédominant aux lobes occipitaux), le cisplatine (leucoencéphalopathie diffuse nécrosante), le thiotépa. Plus rarement on peut observer des phénomènes proches avec certains immunosuppresseurs ou autres immunomodulateurs (IL 2, IFN alpha, cyclosporine, FK 506). En effet si de nombreux points communs existent entre les conséquences sur le système nerveux de ces différents médicaments il persiste cependant parfois quelques différences, en particulier évolutives.

Cytosine arabinoside.

L'administration de l'ara C peut se faire par voie veineuse ou intrathécale, la première ayant cependant la préférence de O'Neil et al. (1995, 344) du fait de l'obtention de taux plus élevés dans le parenchyme cérébral. Elle se déroule généralement soit en perfusion continue soit en administration sur 1 à 3 heures toutes les 12 heures et généralement sur deux jours contigus.

Slevin et al. (1983, 417) étudient la pharmacocinétique de la cytarabine administrée à des doses de 1 à 3 g /m² à 18 patients atteints de leucémies aiguës et de lymphomes non hodgkiniens systémiques. Ils montrent que si les pics plasmatiques sont plus grands avec des injections d'une heure, les « aires sous la courbe » sont identiques que la perfusion dure 1 ou 3 heures, que les concentrations plasmatiques et que « l'aire sous la courbe » croissent en proportion de la dose administrée, que les concentrations dans le LCR sont proportionnelles à la dose administrée, que la demi-vie du produit y est supérieure à 2 heures, qu'enfin les taux thérapeutiques (100 ng /ml) peuvent y être maintenus avec la répétition des injections toutes les 12 heures, à la différence des injections intrathécales qui, si elles produisent des taux immédiats élevés sont suivis d'une chute des concentrations jusqu'à des taux très bas en 24 heures.

Frick et al. (1986, 184) rapportent l'efficacité de la cytarabine administrée à hautes doses (3 g /m²) par voie veineuse en cas de rechute cérébrale d'un LNH systémique. La disparition des lésions était enregistrée au septième jour, mais malgré un nouveau traitement trois semaines plus tard le patient récidivait à la quatrième semaine. Ils rapportent les travaux de Ho et Frei et ceux de Slevin et al. (1983, 417) qui montraient un équilibre rapide du taux plasmatique et la demi-vie prolongée du médicament dans le LCR (faible activité de la désaminase). Maher et Fine (1999, 302) rapportaient l'existence d'une longue demi-vie du médicament dans le LCR dès les doses intermédiaires (de 0,5 à 1 g /m²), les taux thérapeutiques n'y étant obtenus qu'avec les hautes doses (3 g /m² et plus). Mac Laughlin et al. (1988, 299) se basant sur des travaux

antérieurs et leur propre expérience estiment que les rémissions obtenues avec l'ara C HD IV sont brèves. Elle est, pour beaucoup, le meilleur agent contre le LCP en cas d'échec du MTX, mais sa concentration dans le LCR étant imprévisible son activité serait inconstante (Ferreri et al. 1995, 174). Abrey et al. (1998, 2) rapportent le cas d'un patient en récurrence après un traitement combiné associant MTX (IV et intrathécal), radiothérapie et Cytarabine et survivant au-delà de 6 ans après rechute au SNC suite à l'administration IV d'ara C à hautes doses.

La toxicité de l'aracytine est faible à petites doses (Mac Donald (1991, 297), elle est digestive (nausées, vomissements, mucite), hépatique (surtout à type de cholestase), cutanée (érythème diffus) (Espie et al., 1992, 168), et médullaire, surtout à hautes doses. Des cas de méningites aseptiques ont été décrits (Mac Donald, 1991, 297).

La cytosine arabinoside peut entraîner une neurotoxicité dans 10 % des cas après administration systémique de hautes doses (plusieurs g /m² par injection, au-delà de 2 à 3 g /m² en général) et plus particulièrement chez le sujet âgé (Schlegel et al. 1999, 404), mais des cas survenant à faibles doses ont été décrits dont un par Hoffman (1993, 230) survenant après trois doses de 100 mg /m². Typiquement il s'agit d'un syndrome cérébelleux, débutant parfois par un nystagmus, avec ataxie, dysarthrie, rarement désorientation, léthargie, et épisodes apnéiques, dans la moitié des cas les symptômes peuvent persister. Ont été décrits des cas de somnolence, de crises comitiales et de neuropathies centrales (Hoffman, 1993, 230) ou périphériques (Mac Donald, 1991, 297, Maher et Fine 1999, 302). Celle-ci survient habituellement au cours de la cure soit dans les quelques jours qui la suivent (exceptionnellement au-delà d'une semaine), elle serait plus fréquente en cas de doses supérieures à 18 g /m² et par cure (Mac Donald, 1991, 297), d'âge supérieur à 40 ans (19 % au-delà de 50 ans), de créatininémie dépassant 1,2 mg /dl, de phosphatases alcalines au-delà de 3N et probablement en cas de maladie préexistante du SNC. Des cas de leucoencéphalopathie permanente ont été rapportés avec la cytarabine combinée à la radiothérapie crânienne. Lors de son administration systémique a été rapporté un déficit visuel par neuropathie optique. Une myélopathie réversible peut être observée après traitement intrathécal (Schlegel et al. 1999, 404).

Une forme particulière décrite sous le nom de leucoencéphalopathie postérieure réversible est rapportée par Lamy et Mas (2001, 270) en rapport avec, entre autre, la cytarabine. Elle associe céphalées, troubles du fonctionnement mental (de la mémoire ou de la concentration, du comportement avec agitation ou confusion, de la conscience pouvant rarement aller jusqu'à un coma), la survenue de crises comitiales, de troubles visuels (hémianopsie, hallucinations visuelles, une cécité corticale), des vomissements, plus rarement un déficit neurologique focal. Elle est décrite au cours de certains états médicaux (hypertension artérielle maligne, éclampsie) ou de traitements (certains immunomodulateurs, cytarabine, vincristine, cisplatyl). Le mécanisme en cause serait une dysfonction endothéliale associée à des troubles de l'autorégulation de la vascularisation cérébrale. En imagerie et plus particulièrement en IRM on observe des anomalies de la substance blanche à prédominance occipitale, lésions plus souvent multiples et bilatérales, à la différence de la leucoencéphalopathie décrite après irradiation cérébrale ou l'administration de MTX, certaines atteintes des noyaux gris centraux ont été décrites. Cependant l'atteinte est ici généralement complètement régressive. Il ne semble pas exister de relation dose toxicité sauf peut-être en ce qui concerne la toxicité médullaire, qui prédomine en sur les leucocytes et les plaquettes.

Vincristine.

La vincristine est intégrée dans de nombreux protocoles utilisés contre le LCP, bien que son activité dans cette indication n'ait jamais été démontrée. Peu liposoluble et de haut poids moléculaire, son passage au travers de la BHE est douteux. Sa toxicité directe sur le SNC est extrême (Maher et Fine, 1999, 302) avec une nécrose du parenchyme cérébral. La dose habituellement utilisée est de 1,4 mg /m² en ne dépassant pas 2 g par dose. Cette limite est cependant discutée par Haïm et al. (1994, 203) à partir d'une étude de patients atteints de LMNH systémiques traités par différents protocoles de chimiothérapie. Les auteurs proposent d'administrer la première dose sans tenir compte de cette limite de 2 g et d'adapter les doses suivantes en fonction de la toxicité en la réduisant de 25 à 50 % en cas de manifestations toxiques de grade 2 et au-delà (paresthésies, constipation, faiblesse musculaire modérée) de l'arrêter en cas de paresthésies ou de faiblesse musculaire de grade 3 (échelle OMS de toxicité, voir en **annexe 2**). Avec la progression du traitement le nombre de patients recevant 100 % de la dose décroît, il est cependant de 30 % à la huitième cure. La toxicité majeure se manifeste par une neuropathie périphérique, dont les symptômes régressaient en quelques semaines après arrêt du médicament (médiane de 3 mois pour les paresthésies et la faiblesse motrice et de 5 mois pour les crampes). Les auteurs constatent que les facteurs de risque sont l'âge, un traitement simultané par procarbazine et une élévation concomitante des phosphatases alcalines. L'incidence de cette

augmentation de doses sur l'efficacité thérapeutique n'est pas rapportée. Bien que la fréquence des effets indésirables soit plus important dans cette étude que dans d'autres, les auteurs soulignant que le caractère rétrospectif augmente leur relation, concluent en l'intérêt potentiel de leur proposition.

Cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide est un médicament clé du traitement des lymphomes systémiques, mais sa propriété d'hydrosolubilité ne lui permet théoriquement pas de passer la BHE (Maher et Fine, 1999, 302), son passage dans la tumeur est cependant proportionnel à son pic sérique, lui-même fonction de la dose et du schéma d'administration. Son activité spécifique n'a jamais pu être établie dans le LCP du fait de son utilisation combinée au sein de nombreuses polychimiothérapies. Dans les lymphomes systémiques il semble exister une relation dose réponse, la dose maximum est de 4 g /m² et serait associée à une amélioration de survie par rapport aux doses inférieures (Ghalie et al., 1991, rapporté par Maher et Fine, 1999, 302).

Sa toxicité est principalement hématologique avec une myélotoxicité dose dépendante (Espié et al. , 1992, 168) principalement sur les neutrophiles et les plaquettes (neutropénies fébriles) et digestive (mucite).

Thio-TEPA.

Le thiotépa est un agent alkylant multifonctionnel qui passe bien la BHE (Sandor et al., 1998, 399) ainsi que son métabolite actif le tépa. Il est couramment utilisé dans les lymphomes systémiques en cas d'atteinte méningée, généralement en traitement de seconde ligne et en combinaison avec le méthotrexate ou la cytarabine, avec laquelle il pourrait avoir une action synergique (Maher et Fine , 1999, 302). Il a été utilisé dans le LCP en combinaison avec notamment le MTX et son activité n'a pu être déterminée, sa tolérance est satisfaisante, y compris à des posologies de 2 à 3 fois la dose habituelle, allant jusqu'à 65 mg /m² en bolus en l'absence de traitement antérieur par nitrosourés (Monjour et al. 1992, 318). Il a été utilisé en injection intraventriculaire et sa tolérance par le SNC est comparable à celle du MTX.

Procarbazine.

Elle est administrée par voie orale à raison de 100 mg /m² j durant 10 à 14 jours toutes les 4 semaines. Sa toxicité est principalement hématologique (leucocytaire et plaquettaire), neurologique (syndrome dépressif et somnolence). Certains de ses métabolites passent la BHE (Espié et al. , 1992, 168). Mac Donald (1991, 297) rapporte la survenue d'encéphalopathie à des doses de plus de 60 mg /m² associant sensations vertigineuses, confusion, agitation), de syndromes cérébelleux ou de neuropathies périphériques.

Nitrosourés, Lomustine (CCNU).

La lomustine fait partie des nitrosourés dont l'activité dans les lymphomes systémiques est avérée, bien que ne faisant pas partie des médicaments habituellement reconnus comme majeurs tels le cyclophosphamide et les anthracyclines). Elle passe la BHE. Sa toxicité hématologique prédomine sur la lignée plaquettaire, elle est d'installation tardive (quatrième semaine) et durable (10 à 20 jours). La toxicité chronique est surtout le fait des hautes doses avec une altération de la fonction rénale, une fibrose pulmonaire apparaissant au-delà de 400 mg /m² et une atteinte hépatique (Espié et al. , 1992, 168).

Mac Donald (1991, 297) rapporte la possibilité de survenue de neurotoxicité du BCNU délivré en intra-artériel avec des lésions anatomopathologiques identiques à celles observées au cours de la radionécrose. Lors de l'administration intraveineuse les nitrosourés sont responsables de la survenue de nausées, de vomissements de courte durée, la myélotoxicité est tardive (nadir à 4 ou 5 semaines). Une fibrose pulmonaire peut survenir (moins de 5 % en cas de dose cumulée de moins de 1 400 mg /m², le risque augmentant rapidement au-delà). Insuffisance respiratoire ou rénale, hépatotoxicité (et maladie veino-occlusive du foie) et leucémies sont des complications tardives et rares. A hautes doses des cas d'encéphalopathie sont décrits (600 mg /m²) parfois associés à une myélopathie (Burger et al. , 1981, 76), une pneumopathie interstitielle (Van der Wall et al. , 1995, 449), des effets cardiovasculaires (hypotension artérielle, tachycardie, flush, une cardiotoxicité pour des doses cumulatives de plus de 1,5 g /m²). Administré en intracarotidien ou

intravertébrale (100 mg /m²) le BCNU peut entraîner une rétinopathie, une cécité, une nécrose oculaire ou cérébrale, une leucoencéphalopathie (Kleinschmidt-De Masters , 1986, 252) . En cas d'administration accidentelle intrathécale un drainage du LCR est recommandé (perfusion ventriculo-lombaire de plasma frais congelé à 2,5 % dans une solution de Ringer lactate) associée à de l'acide glutamique en IV.

Traitements combinés.

Face au peu d'efficacité de la radiothérapie à obtenir des rémissions prolongées au cours du LCP (taux de survie à 5 ans de 3 à 4 % selon De Angelis et al. (1992, 128), la chimiothérapie a progressivement été associée, d'abord après échec de la radiothérapie, puis comme modalité thérapeutique d'emblée partie prenante du traitement initial.

Le traitement combiné peut recourir soit à la radiothérapie suivie de la chimiothérapie soit à la séquence inverse, celle-ci étant parfois suivie d'une nouvelle chimiothérapie, le choix de nombreux auteurs se porte sur l'enchaînement chimiothérapie puis radiothérapie. Cette procédure a permis d'identifier les molécules les plus actives à apporter une réponse en attente des résultats sur la survie (bien que le rapport entre les deux soit particulièrement discuté pour les tumeurs cérébrales (Hildebrand et al. 1997, 221 , Flowers et al., 1995 , 181). Les raisons amenant à préférer cette séquence sont multiples et leurs justifications non toujours concordantes. Elle permet d'observer par l'imagerie la réponse à la chimiothérapie sans avoir à tenir compte des éventuels effets retardés d'une radiothérapie préalable, en cas d'inefficacité du traitement celui-ci peut être adapté et recourir à la radiothérapie sans exposer le patient à une toxicité inutile, enfin il existe des données expérimentales et cliniques qui permettent de penser que la neurotoxicité est moindre lorsque le méthotrexate est administré avant la radiothérapie que lors de la séquence inverse ou d'une administration concomitante. Cette neurotoxicité serait expliquée par une ouverture de la barrière hémato-encéphalique par les radiations, amenant à une plus grande pénétration du méthotrexate dans le parenchyme cérébral, ceci étant particulièrement le cas lors de l'usage de la radiothérapie encéphalique totale (Cohen et al. , 1986, 102, De Angelis et al. , 1999, 131). Ferreri et al. (1995, 174) rapportent que les agents médicamenteux antitumoraux perdent de l'efficacité après radiothérapie, expliquant cela par le fait que la première réponse à la radiothérapie entraîne une restauration de la BHE et une prolifération endothéliale bloquant l'accès aux chimiothérapies, alors que le mode d'action de la radiothérapie serait indépendant de cette barrière. Par ailleurs la radiothérapie pourrait induire une résistance intrinsèque des cellules tumorales à la chimiothérapie. Cependant aucune étude comparant les deux modalités au sein de groupes d'effectif suffisant n'est actuellement disponible.

Si l'administration de la radiothérapie sous forme de RET au cours du traitement combiné fait la presque unanimité des auteurs, la dose ainsi que le recours à une surimpression tumorale restent discutés. Socié et al. (1990, 419) relatent leur expérience avec un groupe hétérogène de 35 patients dont la moyenne d'âge de 48 ans est particulièrement plus jeune que dans la plupart des autres études. Ils concluent que pour une RET avec une dose de plus de 24 grays il n'y a pas d'avantage démontré à administrer une surimpression au lit tumoral.

Enfin rappelons qu'à l'heure actuelle aucune étude ne prouve la supériorité de la chimiothérapie combinée ou isolée sur la radiothérapie utilisée seule, ces comparaisons devenant pratiquement impossibles pour des raisons éthiques (Mac Laughlin , 2000, 300):

Dans ce type de traitement tous les protocoles incluant du méthotrexate HD incluent une hydratation, une alcalinisation et une sauvegarde par leucovorine, mais selon des protocoles souvent différents.

Méthotrexate.

Le méthotrexate est étudié en monochimiothérapie (3,5 g /m²) suivi d'une radiothérapie par Erwin et Canellos (1980, 166), puis Gabbaï et al. (1989, 185), la radiothérapie est de 30 grays en RET. Bien que concernant un petit nombre de patients, les taux de réponse tumorale et de survie apportaient des arguments pour l'étude du MTX associé à la radiothérapie dans cette indication.

Gabbaï et al. (1989, 185) publient une étude portant sur le méthotrexate administré à hautes doses à 3,5 g/m² en perfusion IV de 4 heures, toutes les trois semaines, à un total de trois doses, associée à une sauvegarde par leucovorine débutée 4 heures après la fin de la perfusion de MTX. La chimiothérapie était suivie, trois semaines après la dernière injection de MTX, d'une RET (névraxe et méninges jusqu'en C2 et partie postérieure de l'orbite) de 30 grays (pour 10) et 44 grays (pour 1). 13 patients recevaient le MTX et 11 la radiothérapie. Suite au traitement par MTX, 8 patients obtenaient une réponse complète et 4 une réponse partielle. Les 4 patients présentant une hyalite n'eurent pas de réponse oculaire au traitement (RET). La médiane de survie est de 9 + mois, avec deux survivants à long terme sans récurrence à 29 + et 32 + mois, 1 patient rechute à 32 mois et est en vie à 54 mois. 3 patients ayant obtenu une réponse complète récidivaient à 2, 3, 4 et 32 mois (3 dans le névraxe au site initial et 1 dans le LCR), ils furent traités par du MTX intrathécal ou IV ou les deux et répondirent au traitement durant 5, 5+, 7+ et 22 + mois. Les auteurs concluent en la nécessité de raccourcir le délai entre les cures de MTX, ce qui sera fait avec les 12 patients ultérieurement traités rapportés dans l'étude suivante.

Un total de 50 cures fut administré. La toxicité était minimale avec des nausées, une confusion, une mucite et un rash cutané (survenant chacun une fois), une leucopénie de grade 3-4 était la toxicité la plus commune et vue dans 15 cures. Une thrombopénie de grade 3-4 était vue quatre fois. Une réduction de dose était nécessaire pour trois patients avec un support transfusionnel pour les trois. Le traitement fut arrêté après deux cures chez deux patients du fait de la myélosuppression. Il y eut trois cas de fièvre neutropénique et un cas de pneumopathie infectieuse dans le cadre d'une neutropénie de grade 2. Il y eut trois cas d'insuffisance rénale aiguë rattachés au MTX. Deux patients développèrent une thrombose veineuse profonde et 1 un syndrome de la veine cave supérieure nécessitant un traitement thrombolytique. Le seul cas d'hémorragie intracrânienne survint dans un contexte plaquettaire et de fonctions hépatiques normaux, l'angiographie cérébrale était sans particularité et aucune explication ne fut trouvée. Il y eut un cas d'hépatotoxicité de grade 3 chez un patient qui ne répondait pas au traitement. Un patient décéda d'une récurrence, à l'autopsie on retrouvait une leucoencéphalopathie nécrosante du cerveau et de la moelle épinière (20 injections intrathécales de MTX, soit un total de 300 mg en 2 mois et demi), un autre patient dû être traité pour une dépression sévère.

La même équipe publie en 1994 (Glass et al. , 192) la suite de cette précédente étude avec un total de 25 patients incluant les 13 initiaux. Les 12 derniers patients sont traités par 1 à 6 cures de MTX HD à intervalles de 10 jours (leucovorine IV débutée 24 heures après la fin de la perfusion de MTX et jusqu'à ce que son taux sanguin soit inférieur à 5.10^{-8} M). La chimiothérapie est suivie d'une RET avec un minimum de 30 grays par fractions journalières de 1,8 grays (la maladie intraorbitaire étant traitée par radiothérapie de l'orbite entière avec masque de la chambre antérieure au-delà de 20 grays, les résidus tumoraux étaient l'objet d'une surimpression. L'âge médian du groupe était de 61 ans, le LCR contenait des cellules malignes dans 8 cas et des cellules atypiques dans 3, l'atteinte oculaire était présente dans 5.

2 patients débutèrent une RET après 1 ou 2 cures de MTX du fait d'une progression tumorale, les autres reçurent au moins trois cures et 18 débutèrent la RET comme programmé (30 à 50 grays). Suite à la chimiothérapie 14 patients étaient en RC, 8 en RP, 2 en MS et 1 en MP. Sur 22 patients répondeurs 19 eurent une RET (30 à 34 grays) trois semaines après la fin de la chimiothérapie (dont 1 avec surimpression tumorale). En fin de traitement 21 sont en RC, 1 en RP « majeure ». 3 en RC post -MTX n'ont pas de RET. Sur les 22 répondeurs au protocole thérapeutique, 13 développèrent une récurrence en 3 à 52 mois (médiane 32 mois), elle était locale dans 5 cas, névrauxique dans 3 cas, méningée dans 1, névrauxique et locale dans 1, névrauxique et méningée dans 2, inconnue dans 1. Les études autopsiques retrouvent des récurrences méningées uniquement chez les patients ayant cette atteinte au bilan initial. Un patient n'ayant pas reçu de RET récidivait à 32 mois, fut ainsi traité et une nouvelle RC persistante à 122 + mois. Ce même groupe publiera deux ans plus tard une étude du rôle du MTX HD sans radiothérapie planifiée.

25 patients étaient évalués pour la survie avec un recul évolutif médian de 33 mois, le temps médian de survie était de 33 mois pour l'ensemble des 25 patients et de 42,5 mois pour les répondeurs au traitement. 16 patients sont décédés dont 2 sans signe de la maladie, l'un 8 mois après la RET d'une leucoencéphalopathie nécrosante sans signe de maladie lymphomateuse à l'examen post-mortem, l'autre 38 mois après le diagnostic d'un néoplasme vésical.

La toxicité est relativement faible, un épisode de myélosuppression chez un patient ne prenant pas la leucovorine, 2 thromboses veineuses et 1 embolie pulmonaire.

L'administration de MTX tous les 10 ou 21 jours ne modifie pas la toxicité, ni le moment de la récurrence ni la survie suggérant que le MTX puisse être administré à intervalles relativement longs.

Aucun des facteurs pronostiques tels que le sexe, le KPS, l'atteinte oculaire ou méningée, la réponse à la corticothérapie préalablement à la chimiothérapie, la durée de la cure (10 ou 21 jours), le moment de l'administration de la leucovorine (4 heures ou 24 heures après la fin du méthotrexate), la dose de RET (30

ou 40 grays et plus) n'influençait le délai avant récurrence ou la survie. Bien que n'atteignant pas le degré de significativité statistique, l'âge semble affecter la survie.

Un patient (sur 18) décède à 30 mois après M-CHOD et RET avec un syndrome parkinsonien que les auteurs attribuent potentiellement à la RET sans évidence de tumeur intracrânienne à l'examen post-mortem.

Sur un total de 79 cycles de MTX à 3,5 g/m² il y eut 3 épisodes de mucite, un de douleur thoracique et dorsale associées à une dyspnée, des nausées, des vomissements (survenant dans les 5 et 6 èmes cures), 2 épisodes de thrombose veineuse et 1 d'embolie pulmonaire, 1 d'encéphalopathie transitoire, 1 de nausées isolées, 1 d'insuffisance rénale aiguë (rapidement réversible) et 1 d'éruption cutanée. 1 patient présenta une agranulocytose et une thrombopénie liées à une malabsorption de la leucovorine en rapport avec un iléus intestinal. La toxicité tardive supposée en relation avec la RET fut observée chez deux patients. Un développa des lésions cérébrales multiples rehaussées par le contraste ultérieurement spontanément résolutive et compatibles avec une radionécrose, 43 mois après le diagnostic et un autre développa un syndrome parkinsonien répondeur à l'association carbidopa-levodopa un an après le traitement et dont l'évolution progressive était pensée être à l'origine du décès.

La toxicité tardive post-chimiothérapique survient chez deux patients. 1 patient recevant du MTX intrathécal lors de la récurrence eut des signes anatomopathologiques de leucoencéphalopathie nécrosante lors de l'autopsie et un autre présenta un déclin progressif des fonctions cognitives un an après la fin du traitement.

De Angelis et al. (1990, 126) rapportent une étude prospective de l'usage du MTX en « monochimiothérapie » selon le protocole suivant :

- DXM 16 mg /j dès le diagnostic
- MTX 1 g /m² en IV à J1 et J8
- 6 doses de 12 mg de MTX intrathécal par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya, 1 dose à J1, J4, J8, J11, J 15, J18
- Leucovorine 10 mg toutes les 6 heures après la dose de MTX systémique et toutes les 12 heures après la dose intrathécale
- Diminution progressive de la DXM de façon à être arrêtée à la fin de la radiothérapie.
- Radiothérapie en RET à 40 grays et surimpression tumorale de 14,4 grays (dans le cas où la multiplicité des lésions ne la rend pas impossible).
- Après une pause de trois semaines : deux cures de cytosine arabinoside à trois semaines d'intervalle, chaque cure comprenant deux doses de 3 g /m² perfusées sur 3 heures et séparées de 24 heures.
- Tous les patients ayant une atteinte oculaire reçurent 30 à 40 grays sur les orbites.

Ce traitement était administré à 17 patients (groupe A), et 5 patients (groupe B) reçurent le même traitement mais avec du MTX IV à 200 mg /m² et sans injection intrathécale. 4 patients ne reçurent qu'une radiothérapie. Suite au traitement 12 /16 du groupe A sont en vie avec un suivi médian de 22,4 mois, dont 10 en survie sans récurrence. 2 eurent une rechute oculaire et 1 une récurrence méningée alors que tous en étaient initialement indemnes. Parmi les 26 patients ayant reçu l'ensemble du traitement, 18 (69 %) sont en vie et 15 (58 %) n'ont pas présenté de récurrence, avec un suivi médian de 24 mois. Parmi les 4 patients n'ayant reçu qu'une radiothérapie, 2 décédèrent en maladie progressive, 1 avait une récurrence à 6 mois et 1 est en vie à 17 + mois. Les auteurs concluent en la supériorité du traitement combiné.

Ce même groupe d'auteurs rapporte en 1992 (De Angelis et al., 1992, 128) la suite de leur étude. 31 patients ayant reçu le protocole ci-dessus font partie du groupe A et 16 formant le groupe R, reçurent la seule radiothérapie (contrôles historiques). Les deux groupes sont comparables pour le sexe, et l'âge (médianes respectives de 58 et 63 ans), sans que ces deux caractéristiques n'influencent le pronostic dans leur étude. Certains patients ayant des lésions multiples reçurent une RET à 50 grays et d'autres à 40 grays, sans surimpression. Parmi les patients évaluables en fin de traitement, 87,1 % sont en réponse complète et 6,4 % en RP dans le groupe A, 10 /29 du groupe A (34 %) et 13 /13 (100 %) du groupe R développent une récurrence tumorale. Les patients du groupe A avaient un temps de survie sans récurrence (SSR) statistiquement prolongé par rapport à ceux du groupe R (41 mois versus 10, p = 0,003). 12 des 13 patients du groupe R et 9 des 10 du groupe A eurent une rechute de localisation cérébrale dont 4 /9 du groupe A eurent une rechute à distance de la tumeur initiale et 1 aux deux localisations alors que 12 des 13 du groupe R eurent une récurrence cérébrale avec 92 % de nouveaux sites à distance et avec prédominance d'atteinte leptoméningée.

En cas de récurrence et en l'absence de son traitement la survie moyenne est de 2 mois dans chaque groupe. 5 patients du groupe A en récurrence reçoivent une chimiothérapie « passant la BHE » et trois sont en vie avec une moyenne de 10 mois. 9 patients du groupe R reçoivent une chimiothérapie dont 5 des agents « traversant la BHE » et 4 de type CHOP, dans le second groupe 3 patients décèdent et un est perdu de vue, dans le premier 4 des 5 sont en vie avec une moyenne de 14 mois de recul.

La toxicité aiguë du protocole est modérée, avec un patient souffrant d'une néphrotoxicité et récupérant une

fonction rénale normale après hydratation et leucovorine. Tous les patients développèrent une myélotoxicité, bien tolérée, 2 patients nécessitant une transfusion globulaire et 1 fut hospitalisé pour fièvre à hémocultures négatives et guérit complètement. Un patient décéda de pneumopathie à pneumocystis carinii dans chaque groupe en cours de réduction de doses de DXM. La toxicité tardive avec démence et ataxie était vue chez 3/26 (11,5 %) survivants à 1 an du groupe A, 1 patient décéda 118 mois après le diagnostic de démence sans signe de récurrence tumorale, deux sont en vie à 15 et 52 mois du diagnostic, tous trois avaient plus de 60 ans au moment du diagnostic. Aucun cas de neurotoxicité tardive ne fut observé dans le groupe R. Les auteurs observent la fréquente dissémination de la maladie probablement dès la prise en charge initiale, devant la grande fréquence des métastases à distance dans le groupe de patients traités par radiothérapie.

La dernière mise à jour concernant ce protocole est publiée en 1998 (Abrey et al., 2) avec un suivi jusqu'en avril 1997, le plus court suivi étant de 42 mois et plusieurs dépassaient 10 ans). La médiane de survie est de 42 mois, la médiane de survie sans récurrence de 40,3 mois, la survie à 5 ans de 22,3 % comparés aux 3 à 4 % du groupe «contrôles historiques ». Les facteurs pronostiques favorables de survie étaient l'âge inférieur à 50 ans et l'administration du traitement combiné. 15 patients sur les 27 ayant obtenu une réponse complète rechutaient entre 4 et 52 mois après le diagnostic dont 14 dans le SNC. Le site de rechute était cérébral initial dans 4 cas, cérébral à distance dans 5 cas, méningé avec atteinte cérébrale et oculaire dans 4 cas, oculaire seule dans 1 cas, et ganglionnaire abdominale dans 1 cas. 7 patients avaient une rechute dans la fenêtre de surimpression de radiothérapie, ce qui laisse à penser que la surimpression n'empêche pas la récurrence au site initial et la rechute est même plus fréquente en cas de surimpression (72 % versus 22 %), ce qui pourrait s'expliquer par un volume tumoral peut-être plus important du fait des indications de la surimpression. Elle survient principalement dans les deux ans suivant le traitement, mais peut se manifester aussi tardivement qu'à 51 mois du diagnostic. Après rechute les patients ont une médiane de survie de 13 mois (un patient survivant 82 mois) contre 2 mois dans le sous-groupe non traité.

La neurotoxicité tardive est manifeste pour près du tiers des patients et particulièrement dans les cas où l'âge dépasse 60 ans ($p < 0,0001$). L'âge de plus de 60 ans était un facteur de risque ($p < 0,00001$), 8 patients de plus de 60 ans développèrent un syndrome neurologique caractérisé par une démence, une démarche ataxique, et une incontinence urinaire 6 à 52 mois après le diagnostic avec un temps médian de 13,2 mois. Le déclin du KPS était de 20 à 50 points et certains justifiaient d'une hospitalisation. L'IRM révélait une atrophie, des anomalies diffuses de la substance blanche et une ventriculomégalie. Un shunt ventriculo-péritonéal était placé chez deux patients dont un eut une amélioration transitoire de la démarche et l'autre restait stable. 3 patients décédaient de la complication neurologique tardive 12 à 30 mois après le début, 2 autres développaient une rechute au SNC 12 à 18 mois après le début de la démence et décédaient de la progression de la maladie. Un patient avec des signes de neurotoxicité décéda d'un lymphome systémique sans signe de rechute au SNC. Deux sont en vie à 42 et 78 mois après le début de la démence et nécessitent des soins en institution.

2 patients âgés de moins de 50 ans au diagnostic développèrent une maladie cérébro-vasculaire 72 et 89 mois après le diagnostic. 1 avait un AVC hémisphérique droit suivi d'une démence progressive, l'autre des AIT récidivant accompagnés d'un déclin cognitif. Les autres étiologies de maladies cérébro-vasculaires étaient exclues. Deux patients âgés avaient une maladie cérébro-vasculaire suite au traitement, 1 avait de multiples AIT avant le début de la démence et l'autopsie de l'autre révélait de multiples AVC en plus de la leucoencéphalopathie. Un AVC survint dans le champ de surimpression pour un et les trois autres ne montraient pas de relation entre ce champ et la localisation des AVC.

Sarazin et al. (1995, 400) montrent dans des groupes d'effectifs certes réduits, le rôle du traitement d'une maladie méningée sur la récurrence et celui de la séquence thérapeutique dans la survenue d'une neurotoxicité tardive. Ils établissent trois traitements différents.

Dans le groupe A, les 13 patients avaient un âge médian de 62 ans, un indice de Karnofsky médian de 50. Le protocole associait :

une chimiothérapie prè-radiothérapique combinant :

- Méthotrexate 1 g /m² à raison de deux doses hebdomadaires en IV

- Méthotrexate 12 mg en intrathécal (réservoir d'Ommaya pour 6 patients) , 6 doses à raison de deux doses hebdomadaires

- sauvegarde par leucovorine

suivie deux semaines plus tard d'une radiothérapie en RET à la dose de 30 à 40 grays avec surimpression tumorale de 10 à 20 grays (prednisone, habituellement 80 mg /j progressivement arrêtée au cours de la radiothérapie), suivie trois semaines après la fin, d'une chimiothérapie composée de

- Thiotépa 40 mg /m² en IV à J1

- Procarbazine 100 mg /m² j per os de J 1 à J 15

délivrée à raison de trois cures à quatre semaines d'intervalle.

Dans le groupe B, les 4 patients, d'âge médian 56 ans et d'indice de Karnofsky médian 40, reçurent d'abord une radiothérapie sous forme d'une RET de 30 à 40 grays avec surimpression tumorale de 15 grays (prednisone délivrée à l'identique du groupe A). Trois semaines après la fin de la radiothérapie débutait la chimiothérapie associant :

Méthotrexate 1 g/m² chaque semaine (et leucovorine) , deux doses (la voie intrathécale ne fut utilisée que chez un patient). Puis deux jours après la dernière dose de MTX, les patients débutaient le protocole associant trois cures de thiotépa et procarbazine.

Le groupe C est composé de 5 patients d'âge médian 75 ans, et d'indice de Karnofsky médian de 50 (3 patients n'ont pas de diagnostic anatomopathologique, et 1 a des cellules malignes dans le LCR). La chimiothérapie comporte

- Méthotrexate 1 g/m² en IV, hebdomadaire à raison de deux doses
- Méthotrexate intrathécal 12 mg, six doses à raison de 2 doses par semaine

la prednisone est progressivement arrêtée sur 8 semaines.

La toxicité était prévenue par l'administration d'ondansétron. La toxicité sanguine au-delà du grade 1 survenait chez 6 patients (27 %) et trois développaient une leucopénie de grade 3, aucun n'eut de toxicité rénale, 4 développèrent une thrombose veineuse des membres inférieurs, deux épisodes de méningite aseptique furent observés après MTX injecté au travers d'un réservoir d'Ommaya. 4/13 développèrent une leucoencéphalopathie.

Dans le groupe A, une réponse objective à la chimiothérapie pré-radiothérapie était observée pour 9 des 13 patients (3 RC et 6 RP), 12 étaient en RC et 1 en RP après chimiothérapie post-radiothérapie.

Le temps médian de progression tumorale était de 10 mois, le site principal était oculaire (4 patients) et 3 avaient une rechute méningée ou cérébrale et 1 une récurrence au système nerveux périphérique et au testicule. Après un suivi médian de 27 mois (5 à 40 mois) 8 patients sur 18 étaient en vie (62 %), 5 sans récurrence et 3 après rechute oculaire répondant à la radiothérapie oculaire. 5 patients étaient décédés, 1 en rechute oculaire décéda d'une neurolymphomatose sans maladie méningée ou cérébrale 37 mois après le diagnostic, 1 en RP décéda de la reprise de la maladie 9 mois après le diagnostic, 2 en RC après le traitement, décédèrent d'une récurrence cérébrale ou méningée 12 et 40 mois après le traitement (avec maladie oculaire pour l'un), 1 en RC devint dément 1 an après le traitement alors que l'IRM montrait des signes de leucoencéphalopathie sévère et décéda 37 mois après le diagnostic sans récurrence lymphomateuse (sans autopsie).

Durant la période de suivi, 4 patients développèrent des altérations cognitives en l'absence de récurrence cérébrale ou méningée avec signes IRM ou TDM de leucoencéphalopathie, dans deux cas la démence était sévère et entraîna le décès dans 1.

Dans le groupe B (chimiothérapie post radiothérapie) tous les patients étaient en réponse complète après radiothérapie lorsque fut débutée la chimiothérapie. 2 patients ne répondirent pas au méthotrexate, récidivèrent et décédèrent à 4,8 et 10 mois du diagnostic d'une récurrence méningée extensive. Le seul patient ayant reçu du MTX intrathécal suite à la radiothérapie est en vie à 48 mois du diagnostic avec des troubles mnésiques et une leucoaraïose.

Dans le groupe C, 3 patients en RC (1 autre en RC décéda 1 mois après d'un syndrome de Lyell survenu sous Triméthoprime-sulfaméthoxazole) et 1 en RP, 2 décédèrent 5 et 10 mois après le diagnostic, 1 patient en RC eut une rechute oculaire et cérébrale 7 mois après le diagnostic, obtint une seconde RC avec du MTX à 1 g/m² hebdomadaire pendant 1 mois et du MTX intrathécal 12 mg deux fois par mois à raison de 8 cures accompagnées d'une radiothérapie oculaire, il est en vie sans récurrence à 21 + mois, 1 patient est en RC après 11 + mois. Il ne fut pas observé de leucoencéphalopathie.

Hiraga et al. (1999, 222) rapportent leur expérience du méthotrexate suivi d'une radiothérapie chez 29 patients. Ils administrent 100 mg/kg en perfusion de 3 (groupe 1, 16 patients) ou 6 heures (groupe 2, 13 patients) à raison de 2 ou 3 cures séparées de 2 semaines, associées à une sauvegarde par leucovorine. Les patients obtenant une réponse après la deuxième cure recevaient la troisième. 14 jours après, la radiothérapie était délivrée sous la forme d'une RET à une dose minimale de 30 grays en fractions quotidiennes de 2 grays (5 jours par semaine). En cas d'atteinte oculaire les deux yeux étaient irradiés et la chambre antérieure protégée après 10 grays, une surimpression de 10 à 20 grays était délivrée en cas de persistance de prise de contraste ou de lésions hypodenses en TDM ou en hypersignal en T2 en IRM, après les 30 grays initiaux (il n'y eut pas de différence de doses de radiation entre les deux groupes).

L'âge moyen était de 56,2 ans, 5 patients avaient des cellules néoplasiques dans le LCR. Les caractéristiques des deux groupes étaient comparables.

Suite au méthotrexate le LCR était débarrassé de ses lymphoblastes, l'atteinte oculaire persistait malgré la réponse cérébrale complète.

73 cures avaient été données à 29 patients. 1 patient présentait une insuffisance rénale et des complications de grade 5 OMS, un méléna, une thrombopénie, une neutropénie, 1 patient une encéphalopathie sub-aiguë transitoire évoluant vers la normalisation et suivi 18 mois après par la récurrence. 8 patients du groupe injection rapide et 6 de l'autre ont une toxicité telle que une neutropénie, une thrombopénie, des nausées, une diarrhée, des anomalies hépatiques OMS 1 à 3, toutes transitoires sans report du cycle suivant, sans différence entre les deux groupes.

3 patients du groupe 1 et 2 du groupe 2 montrèrent des modifications de la substance blanche 12 à 44 mois après le diagnostic, tous avaient plus de 60 ans (52 % des patients de la série, 33 % des plus de 60 ans présentent cette toxicité) et eurent une récurrence tumorale dans ces régions. Deux patients développèrent une leucoencéphalopathie sans signe de récurrence tumorale.

15 patients (54 %) obtenaient une réponse complète (93,6 % du groupe 1 et 58,3 % du groupe 2). La survie depuis le diagnostic allait de 3 à 68,2 mois (26 mois en moyenne), la médiane de survie globale était de 39,3 mois (60 mois pour le groupe 1 et 20 pour le groupe 2, sans différence significative). 12 patients eurent une récurrence tumorale à 4 à 53 mois du diagnostic et 10 en étaient décédés au moment de la clôture de l'étude.

CHOP.

Lachance et al. (1994, 267) rapportent leur expérience de l'association CHOP (combinaison des mêmes antinéoplasiques que dans le VEPA mais donnés à doses plus élevées et selon une séquence inverse) et radiothérapie.

Les 6 patients avaient un index de Karnofsky de 60 et plus, un avait des signes d'atteinte oculaire.

La chimiothérapie associait :

- Cyclophosphamide 750 mg /m² en IV à J1
- Vincristine 1,4 mg /m² (2 g maximum) en IV à J 1
- Doxorubicine 50 mg /m² en IV à J 1
- Prednisone 100 mg per os de J 1 à J 5 (non donnée aux troisième et quatrième cures)

Les 4 cures étaient répétées toutes les trois semaines, 2 patients nécessitaient un report d'une semaine entre deux cures du fait de toxicité.

La radiothérapie débutait en cours de chimiothérapie en cas de progression tumorale, elle consistait en une RET de 45 grays et une surimpression tumorale avec une marge de 2 cm de 10,8 grays en fractions journalières de 1,8 grays, associée à une radiothérapie spinale de 30 grays en fractions journalières de 1,5 grays.

Les évaluations neuroradiologiques (3 en TDM et 3 en IRM) étaient réalisées avant les premières et troisièmes cures et juste avant la radiothérapie.

2 patients reçurent le protocole, 1 le reçut sans l'irradiation spinale, et un reçut une RET de 51 grays en fractions journalières de 1,5 grays et la radiothérapie spinale.

En cours de chimiothérapie, 1 patient est en RP après la deuxième cure et en RC après la quatrième, les autres sont en RP (2) ou MP au site initial après la deuxième cure, mais la récurrence en un site différent survient entre la deuxième et la quatrième cure (un refusera tout traitement après la deuxième cure).

Quatre patients reçurent la radiothérapie et avaient une réponse radiographique complète sans toxicité significative.

Aucun patient ne rechuta au site tumoral initial durant l'évolution. Un patient avec atteinte oculaire initiale décéda d'une rechute méningée deux mois après la fin de la radiothérapie, un autre décéda d'une rechute leptoméningée et parenchymateuse 7 mois après, 2 reçurent deux cures de CHOP au moment de la récurrence mais sans réponse.

La médiane de survie de la série entière était de 8,5 mois et de 16,5 mois pour les quatre ayant reçu le traitement complet. Un patient survit sans récurrence 2 ans après le diagnostic. Le protocole fut arrêté du fait de ses échecs.

O'Neil et al. (1995, 344) publient une étude associant CHOP, radiothérapie suivie d'Ara C HD. Ils rassemblent 46 patients, d'âge médian 63,5 ans.

Le protocole de chimiothérapie est quelque peu différent du précédent, la vincristine étant donnée à la dose de 1,2 mg /m² (maximum de 2 mg par cure) et la prednisone est administrée en plus de la corticothérapie visant le contrôle du retentissement tumoral (généralement de la dexaméthasone). La radiothérapie était délivrée 4 semaines après la deuxième cure de CHOP, par RET à la dose de 50,4 grays en fraction journalière de 1,8 grays, en cas d'atteinte oculaire les deux tiers postérieurs des globes oculaires étaient inclus dans le champ d'irradiation. Quatre semaines après la fin de la radiothérapie, deux cures de cytarabine

à 3 g /m² chaque douze heures à raison de 4 doses en IV à quatre semaines d'intervalle.

Les caractéristiques des groupes d'âge (plus ou moins de 60 ans), n'étaient pas significativement différentes. 7 patients (15 %) étaient en RC, 20 patients (43,5 %) en RP suite au CHOP. 7 des RP (35 %) obtiennent une RC, 4 après radiothérapie et 3 après cytarabine (soit un total de 14 RC, 30,5 %). 2 des 19 patients (11 %) en échec du CHOP obtiennent une réponse ultérieure 1 RP après radiothérapie et 1 RC après cytarabine. Sans différence entre les patients les plus jeunes et les plus âgés.

Le site d'échec est déterminé pour 29 patients, 10 (34 %) au site initial, 19 (66 %) à d'autres sites cérébraux, 6 (21 %) dans le LCR ou les méninges, 1 (3,5 %) à l'œil et 1 dans la moelle épinière, 2 patients en rechute systémique avaient aussi une rechute dans le SNC. La récurrence au site initial ne survient que dans un cas après RC. Il n'y avait pas de différence de site de rechute entre les groupes d'âge.

30 patients (65 %) ont progressé et 13 (28 %) sont décédés sans signe de progression de complications du traitement ou d'autres maladies (dont 1 à J 62 d'une embolie pulmonaire suspectée). La médiane estimée du temps de progression est de 29 semaines avec 35 % de récurrence à 1 an, 27 % à 2 ans, 11 % à 3 ans. Les courbes de survie sans progression semblent meilleures pour les plus jeunes mais la différence n'atteint pas la significativité statistique.

Le suivi des survivants allait de 5,5 mois à 6,9 ans, avec une médiane de 53 semaines, la médiane de survie étant à l'heure actuelle de 41,5 semaines pour le groupe entier. Le pourcentage de survie estimé à un an est de 41 %, de 27 % à deux ans, et de 4 % à trois ans. La courbe de survie des patients les plus jeunes est significativement meilleure que celle des plus âgés ($p = 0,036$). La durée de survie était nettement plus mauvaise pour les patients de plus de 60 ans avec 21 décès pour 21 patients les plus âgés et seulement 9 des 14 les plus jeunes, la survie à 21 mois pour les plus âgés était de 14 % versus 50 % pour les plus jeunes parmi les 35 patients ayant un recul de 21 mois. Sur les 46 patients évaluables pour la réponse 63 % avaient une réponse objective au CHOP et 20 % restaient stables.

Les résultats montrent un taux de réponse initiale de 60 % avec le CHOP seul, mais seul 37 % des patients reçoivent la totalité du traitement du fait du décès ou de la progression tumorale.

13 patients (28 %) sont décédés sans signe de progression, principalement de complications du traitement ou de maladies non liées (1 d'un infarctus myocardique à J 12, 1 d'une pneumopathie d'inhalation à J 15 après une crise tonico-clonique, 1 à J 35 d'un arrêt cardio-respiratoire et un à J 62 d'une embolie pulmonaire présumée).

La majorité des cas de toxicité hématologique sévère survenait après HD Ara C et ne mettait que rarement en jeu le pronostic vital. Le protocole CHOP affectait initialement le taux de leucocytes alors que l'HD Ara C atteignait les plaquettes et les leucocytes. Deux décès de patients étaient attribués à une toxicité spécifique aux médicaments et décédaient d'hémorragies pulmonaires après le 1^{er} CHOP, deux autres décédèrent d'une infection non contrôlée durant le premier CHOP bien qu'un des deux n'eut jamais de leucopénie. La toxicité était similaire pour les deux groupes hormi une incidence de toxicité neuromotrice dans le groupe de patients les plus âgés.

Au cours du premier CHOP la leucopénie (moins de 1500 /mm³) est observée dans 29 % des cas (13 % pour les moins de 60 ans et 39 % pour ceux au-delà, $p = 0,20$), la toxicité plaquettaire (moins de 50 000 /mm³) dans 2 % des cas (respectivement 0 et 4 %, $p = 0,65$).

Au cours de l'ensemble des cures la toxicité leucocytaire était de 65 % (respectivement 53 %, 73 %, $p = 0,22$) la toxicité plaquettaire de 33 % (35 %, 31 %, $p = 0,90$).

Les deux décès toxiques survinrent après le premier CHOP et étaient dus à une thrombopénie sévère, complication inhabituelle du CHOP dans le lymphome systémique et peut-être en rapport avec une réaction idiosyncrasique aux médicaments. En général la toxicité était substantielle mais ne mettait pas en jeu le pronostic vital et survenait de façon identique que les patients soient jeunes ou âgés.

La moyenne des grades de toxicité non hématologique observée était dans le groupe des plus jeunes et celui des plus âgés à type d'alopécie de 1,79 / 1,40, d'anorexie 0,26 / 0,48, d'infection 0,58 / 0,76, de nausées vomissements léthargies et stomatite de 0,42 / 0,28, neurologique périphérique 0,21 / 0,20, motrice de 0,16 / 0,68.

Dans ce protocole les patients les plus âgés étaient plus nombreux à abandonner le protocole que les plus jeunes (55 % versus 38 % avant la radiothérapie, et 19 % versus 0 % entre la radiothérapie et la cytarabine, 35 % des plus âgés et 40 % des plus jeunes eurent la séquence complète). Les décès secondaires au traitement étaient également répartis dans les deux groupes.

Les sujets âgés étaient fréquemment atteints de difficultés à la marche dont l'origine présumée était une neurotoxicité centrale ou périphérique du traitement ou un effet de la maladie, qui apparaissait différente des neuropathies périphériques habituelles de la vincristine, et cette anomalie était significativement plus fréquente dans le groupe de patients les plus âgés ($p = 0,035$), ces anomalies étant déjà rapportées chez des patients traités pour glioblastome. Bien que l'IRM ne soit pas régulièrement réalisée au cours du suivi, de

nombreux patients survivants présentaient une atrophie cérébrale, une dilatation ventriculaire et une diminution de la densité de la substance blanche, compte tenu de la nature diffuse et multifocale du LCP on ne peut attribuer à la maladie, au traitement ou aux deux, ces anomalies. En analyse univariée, l'âge, le sexe, le statut de performance, la quantité de CHO administrée lors de la première cure de traitement (la prednisolone n'étant pas prise en compte du fait de la fréquente association de la dexaméthasone). Les auteurs constatent une différence de survie entre les plus jeunes et les plus âgés, le statut de performance, le sexe et les doses de chimiothérapie n'atteignent pas le degré de significativité statistique, bien qu'une tendance se dessine pour une survie plus faible parmi les patients recevant les doses les plus faibles.

O'Neil et al. (346) publient en 1999 une mise à jour de leur étude rassemblant 55 patients, d'âge médian 60 ans pour les 29 hommes et 63 pour les 26 femmes. Tous recevaient une cure de CHOP et 10 arrêtaient le protocole après (2 décès médicamenteux, 1 médical, 2 de progression, 1 violation et 2 refus). 43 (81 %) reçurent le second CHOP (1 décès médicamenteux, 2 médicaux, 1 arrêt de traitement du fait de la toxicité, 9 progressions tumorales, 1 violation). La RET fut délivrée à 29 patients (55 %), (2 décès médicaux, 1 progression, 2 refus). Des 24 (45 %) de ceux qui reçurent la première cure de cytarabine 4 avaient une progression de la maladie. Seuls 20 (38 %) allèrent au bout du protocole. Les distributions des données de toxicité hématologique et non hématologique sont virtuellement les mêmes que dans le précédent rapport, avec une diminution de la toxicité plaquettaire du fait que peu de patients âgés recevaient la cytarabine. 16 patients obtinrent une réponse complète au traitement, 2 n'eurent jamais de récurrence et 1 fut perdu de vue. La récurrence survint chez 13, 1 récurrence oculaire suivie d'une localisation systémique, 1 récurrence méningée, 1 récurrence au site initial et à un autre site cérébral, 1 récidivait au site cérébral et en plusieurs sites systémiques, 8 eurent une récurrence en un autre site cérébral.

La survie médiane globale est de 42 semaines (9,7 mois) avec un suivi minimum de 27,3 mois sans rôle de l'âge ou du sexe sur la survie, 14 patients (26,4 %) survivaient plus de 2 ans (âge médian 58 ans), les survies à 1 an, 2 ans et 5 ans sont respectivement de 43 %, 26 % et 10 %. Les 20 patients terminant le protocole avaient une survie médiane de 20,7 mois. L'âge (limites de 60 ou 70 ans) n'était pas un facteur pronostique de survie ni de survie sans récurrence (cependant, sans atteindre la limite de significativité statistique la limite supérieure de 60 ans en était proche, $p = 0,0644$, avec une évolution plus mauvaise pour les plus âgés).

CHOD.

Un essai prospectif multicentrique dénommé, RTOG 88-06, était rapporté par Schultz et al. (1996, 406) étudiant le rôle du CHOD avant radiothérapie avec un suivi allant de 20 mois à 6,7 ans. Il rassemblait 52 patients, 69 % avaient un KPS de 70 ou plus, 35 % étaient âgés de moins de 60 ans, 11 (21 %) étaient suspectés d'avoir une atteinte oculaire, le LCR contenait des cellules lymphomateuses dans 12 %. Les délais sont calculés à partir de la date d'enregistrement.

Le traitement chimiothérapeutique comportait :

- Cyclophosphamide 750 mg /m² en IV à J 1
- Adriamycine 50 mg /m² en IV à J 1
- Vincristine 1,4 mg /m² en IV à J 1 (dose maxima 2 mg)
- Dexaméthasone 6 mg /m² per os de J 1 à J 5

répétées tous les 21 jours.

- Méthotrexate 12 mg en intrathécal, en cas de présence de cellules malignes dans le LCR, délivré au niveau lombaire ou par réservoir d'Ommaya, deux fois par semaine et pendant 3 semaines puis 1 fois par semaine pendant 3 nouvelles semaines pour les patients ayant des cellules malignes dans le LCR (J 1, J 4, J 8, J 11, J 15, J 18, J 22, J 29, J 36).

Après deux cures la réponse était évaluée par TDM cérébral et par la recherche de cellules néoplasiques dans le LCR, un troisième CHOD était délivré à J 41 en l'absence de progression tumorale en TDM et en cas de disparition des lymphoblastes du LCR. La cure étant reportée de 1 semaine en cas de toxicité hématologique et les doses de cyclophosphamide et de doxorubicine étaient réduites de moitié en cas de cytopénie persistante. Les doses de doxorubicine ou de vincristine étaient réduites de moitié en cas de toxicité neurologique ou hépatique. La dose de dexaméthasone était réduite en cas d'effets indésirables à la discrétion des investigateurs.

La radiothérapie était délivrée après la deuxième cure de CHOD en cas de progression tumorale ou de persistance de cellules malignes dans le LCR et après la troisième dans le cas contraire. Elle consistait en une RET de 41,4 grays (jusqu'en C2 et comportant la chambre postérieure de l'œil, ou l'œil entier en cas d'atteinte oculaire), associée à une surimpression tumorale de 18 grays, par fractions journalières de 1,8

grays (dose totale 59,4 grays).

52 patients étaient évaluable en fin d'étude, 12 (23 %) étaient en vie sans récurrences, le temps médian de survie de la série était de 16,1 mois, avec une survie à 2 ans de 42 %.

Les taux de survie sans rechute étaient à 6, 12 et 24 mois de respectivement 60 %, 44 % et 34 %. Le temps médian de survie sans progression était de 9,2 mois.

Les réponses tumorales au traitement combiné étaient de 19 % de RC, 48 % de RP, 6 % de MS, 15 % de MP (inconnue ou impossible dans 8 %).

Au cours de la chimiothérapie, une neutropénie de grade 4 survenait chez 24 patients, il y eut deux décès (un de septicémie et un d'une embolie pulmonaire). Durant la radiothérapie la plus grande toxicité était de grade 2 (96 % des patients).

80 % des patients ont présenté une toxicité hématologique de grade 3 ou 4 durant la chimiothérapie, la plus mauvaise toxicité durant la radiothérapie était de grade 2 chez tous sauf 2 patients (grade 3). La toxicité et les complications de suivi durant l'évolution étaient de grade 2 ou moins. Pour 6 des 11 patients ayant une toxicité de grade 3 ou 4 durant le suivi elle était de nature hématologique. Il y eut 4 cas de toxicité hématologique avec complications infectieuses fatales, toutes potentiellement reliées à la toxicité du protocole. 2 cas de toxicité non hématologique de grade 5 (fatale) étaient possibles mais non sans équivoque (1 embolie pulmonaire et une encéphalomalacie).

Un seul cas de toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 dans le suivi était rapporté avec des troubles psychologiques, thrombophlébite, embolie, AVC, perte d'audition. 2 cas de toxicité non hématologique de grade 5 (fatales) étaient possibles mais non sans équivoque (1 embolie pulmonaire et une encéphalomalacie).

32 patients ont reçu trois doses de CHOD, 20 deux cures ou moins (du fait de progression tumorale pour 8, toxicité pour 4, refus pour 3, mauvais état pour 1, décès pour 1, apparition de nouvelles lésions chez un, et de raisons inconnues pour 2). 38 patients ont terminé la radiothérapie, 10 n'ont pu l'achever du fait de progression tumorale pour 4, refus pour 1, maladie intercurrente pour 1 et de raisons inconnues pour 4).

40 des 52 patients sont décédés, 25 en échec de réponse au site initial, 3 au site initial et leptoméningé (2 LCR et 1 masse épidurale dont un seul ayant une atteinte initialement diagnostiquée), 1 en échec au site initial et en rechute systémique. Globalement 73 % de récurrence au site initial. Un patient décéda d'une embolie pulmonaire, deux d'une septicémie due à la chimiothérapie, un avec des signes d'encéphalomalacie, un d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive, un d'une pneumonie et un d'une infection. La cause du décès est inconnue pour 4 patients.

12 % des patients avaient des lymphoblastes dans le LCR et reçurent une chimiothérapie intrathécale par MTX. Les taux de survie à deux ans étaient de 83 % comparés aux 33 % des patients sans envahissement du LCR, et la médiane de survie de 32 mois comparée à 13 mois. 4 des 6 patients avec envahissement du LCR reçurent deux cures de CHOP ou moins du fait de toxicité hématologique et d'infection, deux reçurent les trois cures et deux sont en vie en fin d'étude. 2 décédèrent d'échec au site initial, un de complications infectieuses et un d'envahissement spinal.

En analyse multivariée l'âge des patients est un indice significatif de survie ($p = 0,005$) en faveur des patients de moins de 60 ans, l'index de Karnofsky est de significativité limite ($p = 0,057$).

La survie est comparée à celle du RTOG 83-15 et aucune différence n'est trouvée ($p = 0,53$), alors que le KPS était meilleur dans le RTOG 88-06 ($p = 0,036$). L'analyse multivariée avec la survie comme variable dépendant de l'âge, du KPS, et l'étude RTOG 83-15 versus RTOG 88-06 identifie comme variables indépendantes l'âge et le KPS.

M-CHOD.

Le protocole M-CHOD suivi d'une radiothérapie a été étudié par Glass et al. (1996, 193), associant

- Cyclophosphamide 750 mg /m² en IV à J 1
- Doxorubicine 50 mg /m² à J 1
- Vincristine 1,4 mg /m² (maximum 2 g) à J 1
- Dexaméthasone 10 mg /m² per os en IV de J 1 à J 5
- Méthotrexate 3,5 g /m² sur quatre heures à J 8 ou au retour du nadir du CHOD (avec sauvegarde

par leucovorine débuté après le MTX et jusqu'à une méthotrexatémie inférieure à $5 \cdot 10^{-8}$ M), sur une durée de trois semaines et à trois reprises. La chimiothérapie était donnée uniquement si le taux de neutrophiles était de plus de 1 500 /mm³ et celui des plaquettes de plus de 100 000 /mm³. En cas de myélotoxicité de grade 4 la dose de doxorubicine était diminuée de 25 % et en cas de récurrence la dose de doxorubicine et celle de cyclophosphamide étaient diminuées de 25 % chacune. La dose de MTX était diminuée de 25 % en cas de néphrotoxicité de grade 3 ou 4.

La radiothérapie était prévue débuter dans les trois semaines de la fin de la chimiothérapie, ou plus tôt en cas de progression. Un minimum de 30 grays était délivré aux méninges jusqu'en C2 et à la partie postérieure de l'orbite, la maladie intraoculaire était traitée en incluant l'orbite entière dans le champs d'irradiation, la chambre antérieure étant masquée à partir de 20 grays. Une RET supplémentaire était délivrée en cas de persistance lésionnelle à la discrétion du médecin référent. En cas de refus de la RET une chimiothérapie complémentaire était délivrée.

La récurrence était dite « locale » si survenant dans la zone tumorale initiale avec une marge de 2 cm.

18 patients recevaient le traitement, 9 hommes et 9 femmes, d'âge médian 57 ans (27 à 74), 7 avaient des lésions multiples, 2 des cellules néoplasiques dans le LCR, 2 une atteinte oculaire.

4 patients ne répondirent pas au M-CHOD avec une progression locale survenant précocement en fin de chimiothérapie, après la première ou la seconde cure, un eut une réponse complète après RET à 41 grays suivie d'une récurrence méningée quatre mois après le diagnostic, un autre reçut une RET de 8 grays avant la fin de la chimiothérapie du fait d'une tétraplégie en rapport avec une atteinte cervicale de la maladie et décéda deux mois après le diagnostic, un autre en échec de la RET (59,4 grays) décéda deux mois après le diagnostic, et un quatrième décéda de progression tumorale sans RET à 1 mois du diagnostic.

14 patients répondirent à 2 cures de chimiothérapie ou plus. 11 (61 %) étaient en RC, 3 (16,7 %) en RP soit 78 % de réponse. suite à la radiothérapie 10 patients sont en RC (55,6 %), et 2 en RP (11 %). La médiane de survie est de 25,5 mois, la durée de réponse médiane est de 37,5 mois et la médiane de survie à 38 mois chez les patients répondeurs.

Un patient en RP progressa localement 1 mois après la seconde cure avec un report de 5 mois du traitement après le diagnostic, il obtint une RP à la RET et décéda 21 mois après le diagnostic.

8 patients en RC ou RP soutenue débutèrent une RET (31 grays chez 1, 40 pour 2, 41 pour 2, 41,4 pour 1, 50 pour 1, 59,4 pour 1) en 1 mois. 4 sont en vie à 39, 44, 60 et 63 mois. 1 récidiva localement à 28 mois et répondit totalement à une RET supplémentaire de 30 grays, les autres ont rechuté. 1 décéda à 30 mois d'un syndrome parkinsonien sans tumeur cérébrale à l'autopsie, 3 décédèrent de maladie progressive après récurrence (sans traitement supplémentaire). Un de ces patients développa une encéphalomyélopathie progressive, l'IRM cérébrale montrait des hypersignaux en T2 et la biopsie stéréotaxique ne montrait pas de récurrence lymphomateuse, l'IRM médullaire montrait une grosse moelle cervicale et thoracique, l'autopsie révéla une maladie lymphomateuse cérébrale diffuse.

5 ne reçurent pas de RET immédiate. 1 présenta une hémorragie intracrânienne trois semaines après la fin du troisième M-CHOD et la RET fut suspendue, une récurrence multifocale survint 3,5 mois plus tard (6 mois du diagnostic) et la RC était obtenue durant 8 mois et une seconde récurrence conduisit au décès à 17 mois. 4 patients ne reçurent pas de RET, 1 refusa et développa une maladie multifocale 11 mois après le diagnostic, 1 autre reçut quatre cures supplémentaires de M-CHOD et développa une récurrence intra ventriculaire au site initial 30 mois après le diagnostic, traitée avec succès par du MTX 3,5 g/m² et de même après une seconde récurrence, il est en vie sans récurrence à 56 mois. 2 patients reçurent un traitement d'entretien par MTX chaque trois mois après la fin du M-CHOD et restent libres de maladie à 37 et 39 mois.

La durée médiane de réponse était de 37,5 mois pour les 14 patients répondeurs, le temps de progression pour les 18 patients était de 19,5 mois. La médiane de survie était de 25,5 mois.

Une myélotoxicité de grade 3 ou 4 était observée dans 19 cycles sur 50. Il y eut 3 cas de fièvre neutropénique, 3 d'insuffisance rénale, 2 de TVP, et un de pneumopathie infectieuse, 1 d'hémorragie intracrânienne, 1 syndrome de la veine cave supérieure, et 1 d'hépatotoxicité. La toxicité tardive du traitement était observée chez 2 patients.

BVAM et CHOD /BVAM.

En 1996 Bessell et al. (46) rapportent leur expérience comparant les résultats d'un protocole de type BVAM avec ceux obtenus par le protocole CHOD /BVAM, suivi d'une radiothérapie, réalisée dans deux centres différents.

Entre 1986 et 1989 10 patients recevaient deux cures du protocole BVAM, à 45 jours d'intervalle, associant :

- Carmustine (BCNU) 50 mg/m² en IV à J 1 et J 2
- Vincristine 1,4 mg/m² (2 mg maxima) en IV à J 8, J 22 et J 36
- Méthotrexate 1,5 g/m² en IV à J 8, J 22, et J 36 (sauvegarde par leucovorine après 24 heures à raison de 15 mg quatre fois par jour pendant trois jours)
- Cytarabine 300 mg/m² en IV sur une heure à J 9, J 10, J 23, J 24, J 37 et J 38

avant la radiothérapie délivrée par RET à raison de 45 grays en 25 fractions sur 5 semaines. Les patients ayant une lésion unique recevaient une surimpression tumorale de 10 grays en 5 fractions et 1 semaine, ceux

ayant des lésions multiples ou des cellules malignes dans le LCR recevant en plus de la RET une irradiation de l'axe spinal de 35 grays en 25 fractions.

Suivait un traitement d'entretien par Lomustine (CCNU) 100 mg /m² toutes les 6 semaines.

Dans ce groupe l'âge allait de 32 à 72 ans (médiane de 59,5), le statut de performance ECOG /WHO était de 3-4 pour 47 %, il y avait 7 hommes et 3 femmes. Le taux de réponse complète était de 63 % après 12 semaines de chimiothérapie.

17 patients (entre 1990 et 1994) recevaient une première chimiothérapie de type CHOD :

- Cyclophosphamide 750 mg /m² en IV à J 1
- Doxorubicine 50 mg /m² en IV à J 1
- Vincristine 1,4 mg /m² en IV à J 1
- Dexaméthasone 4 mg quatre fois par jour per os de J 1 à J 7

suivie de deux cures de type BVAM sous l'association suivante :

- BCNU 100 mg /m² en IV à J 8 et J 50
- Vincristine 1,4 mg /m² en IV à J 15, J 29, J 43, J 57, J 71 et J 85
- Méthotrexate 1,5 g /m² en IV à J1, J 15, J 29, J 43, J 57, J 71, J 85 (et leucovorine)
- Aracytine 3 g /m² en IV à J 16, J 30, J 44, J 58, J 72, J 86.

La radiothérapie était délivrée 10 à 14 jours après le J 86 selon les mêmes modalités que pour l'autre groupe.

La chimiothérapie de maintenance (lomustine) était identique à l'autre groupe.

Dans ce groupe 5 patients avaient des lésions multiples en TDM, l'âge médian au diagnostic était de 59 ans, 7 hommes et 10 femmes, aucun patient n'eut d'examen ophtalmologique à la lampe à fente lors du bilan initial.

2 patients reçurent la partie BVAM à ces doses mais pas le CHOD compte tenu d'une cardiopathie ischémique (70 et 72 ans).

5 patients furent traités par une chimiothérapie de type CHOD / BVAM intensif où la dose de dexaméthasone était portée à 25 mg /m² j pendant 7 jours et celle du MTX à 3,5 g /m². La plupart des patients avaient un score de performance ECOG / WHO de 3 ou 4.

2 des 11 ayant reçu le CHOD / BVAM complet avaient eu une exérèse complète et ne pouvaient être évalués, 7 des 9 autres et 3 des 6 qui ne reçurent pas le protocole au complet étaient en RC (10 /15). 9 patients ne présentaient pas de RC en TDM. Le patient ayant un lymphome médullaire ne montrait plus de cellules malignes dans le LCR, et donc 10 / 15 étaient en RC après chimiothérapie seule (trois mois du début du traitement), soit 67 % avec le CHOD / BVAM (et 63 % avec le BVAM). La durée médiane de RC était de plus de 8 mois. 4 patients ne montrèrent pas de réponse et décédèrent de la maladie 3 durant le premier mois du traitement et un le refusa). Le seul patient en RP après chimiothérapie était en RP après la radiothérapie, un seul patient eut une RC après chimiothérapie intensifiée.

Des 5 (sur 20 patients testés pour le LCR) ayant des cellules malignes, 3 décédèrent précocement après le début de la chimiothérapie et ne reçurent pas de MTX, les deux autres eurent une disparition complète des cellules lymphomateuses et 1 des deux est en vie sans récurrence 4 ans après.

Sur 17 patients recevant le protocole, 2 décèdent précocement, 2 avec un statut de performance de 0 n'eurent pas de modification, pour les 11 autres le S.P. allait de 1 à 4, sept étaient améliorés, trois aggravés et un resta stable, il n'y eu pas d'amélioration juste après la radiothérapie.

3 des 10 patients traités par BVAM sont en vie sans récurrence à 5, 6 et 8 ans, le taux de survie à 5 ans est de 30 % (intervalle de confiance à 95 % : 2 % à 58 %), 2 ont un statut de performance de 0 dont un a un déficit mnésique à court terme et 1 a un S.P. de 2, le TDM après 5 ans montrait une atrophie généralisée et des modifications de type ischémique.

11 des 12 patients traités par CHOD / BVAM sont en vie sans récurrence, la probabilité actuarielle de survie à 3 ans est de 51 % (intervalle de confiance à 95 % : 10 à 70 %) . Un seul patient traité avec le protocole intensifié est en vie sans récurrence à 2,5 ans. Les deux patients âgés de 70 et 72 ans traités par le BVAM aux doses du protocole complet sont décédés, un seul ayant reçu la totalité du traitement. Le taux de survie global des 35 patients est à 5 ans de 33 % (IC 95 % : 14 à 52 %), celui des 15 patients âgés de moins de 60 ans est de 59 % (IC 95 % : 30 à 88 %), de 25 % (IC 95 % : 0 à 49 %) pour les 2 patients de 60 à 69 ans et de 0 % pour les 5 patients de 70 ans et plus. Le temps médian de survie globale est de 287 jours (0 à 589 jours , IC à 95 %) pour les patients de 60 à 69 ans et de 36 jours (27 à 45) pour les patients plus âgés.

Avec le BVAM (Bessell et al., 1991) du groupe 1 il n'y eu que deux épisodes infectieux et aucun décès, le traitement était bien toléré.

11 patients sur 17 du groupe 2 (65 %) reçurent le protocole CHOD /BVAM complet (63 %) sans réduction de dose il y eut 19 épisodes infectieux avec ce protocole. La neutropénie après CHOD survenait entre J 7 et J 14, causait presque invariablement de la fièvre notamment chez les patients ayant un mauvais statut de performance. Le G-CSF à 300 µg /j en sous-cutané était administré à 5 patients pendant 5 à 7 jours après le

début du CHOD, mais une neutropénie de grade 4 survint.

Il y eut une augmentation des recours aux transfusion globulaire et de l'incidence des thrombopénies avec le protocole 2.

Un patient ayant des lésions cérébrales multiples montra après deux cures de vincristine cytarabine et MTX une neurotoxicité associant ataxie, dysphasie, confusion, associée à une toxicité rénale de grade 3, une mucite et un rash érythémateux. Il décéda 18 mois après la fin de la radiothérapie sans amélioration de son état (l'autopsie montra une récurrence lymphomateuse dans les hémisphères cérébraux).

6 patients n'eurent pas le protocole complet, trois décédèrent de MP durant la phase précoce du protocole, un patient décéda d'une embolie pulmonaire, la toxicité fit stopper la chimiothérapie chez un patient et un autre refusa la dernière administration de vincristine cytarabine et méthotrexate.

Le CHOD /BVAM intensif était trouvé trop toxique et était abandonné après que 5 patients aient été traités, un seul patient eut le protocole entier (16 ans) et trois décès furent attribués au traitement, deux d'infection et un de perforation du colon sigmoïde dans la troisième semaine du protocole, le dernier patient reçu deux cycles de traitement par vincristine cytarabine et méthotrexate et montra une toxicité du SNC avec somnolence, ataxie, toxicité rénale de grade 2 et mucite oropharyngée, la principale cause de l'augmentation de toxicité était liée à la dexaméthasone, un seul patient ayant reçu la plus forte dose de MTX.

12 patients du groupe 2 reçurent la radiothérapie selon le protocole, 11 sous la forme d'une RET dont 6 avec une surimpression tumorale et une marge de 1 à 2 cm, un patient (lymphome médullaire) reçut une radiothérapie spinale. Un seul patient traité par le protocole intensifié reçut la radiothérapie.

En analyse multivariée l'âge de moins de 50 ans ($p = 0,0005$) et la multiplicité des lésions ($p = 0,0358$) sont des indices pronostiques statistiquement significatifs et indépendants, ce qui n'était pas le cas du statut de performance. L'âge est le facteur le plus important comme il l'est en général pour les LMNH le taux de survie à 5 ans des patients de moins de 60 ans est de 59 % (IC 95 % de 14 à 52 %) alors que celui des patients de 60 à 69 ans est de 25 % (IC 95 % de 0 à 49 %) et pour les patients de 70 ans et au-delà il est de 0 %. Le temps médian de survie étant de 287 jours pour les patients de 60 à 69 ans et de 36 jours pour ceux de 70 ans et plus. 4 des 5 patients de 70 ans et plus décèdent en fin de chimiothérapie avec un temps médian de survie probablement similaire à ce qu'il aurait été avec la seule radiothérapie.

15 des 34 patients sont en vie et sans récurrence. 19 patients sont décédés, 12 durant le protocole (8 en MP, 3 de choc septique, 1 d'une embolie pulmonaire). Un patient n'ayant pas eu de réponse décéda précocement à la fin de la chimiothérapie, 3 dans les six mois de la fin du protocole avec récurrence cérébrale de la maladie. 3 décédèrent à 14, 20 et 37 mois du diagnostic, la maladie cérébrale récidivante était documentée en TDM (et une autopsie), aucune récurrence ne survint en dehors du SNC

MVBP.

Desablens et al. (1996, 147) rapportent les résultats obtenus pour 104 patients lors de l'essai POF LCP 88 combinant trois cures de MVBP :

- Méthotrexate 3 g /m² à J 1 et J 15
- Téniposide 100 mg à J 2 et J 3
- BCNU 100 mg à J 4
- Méthylprednisolone 60 mg /j de J 1 à J 5

à 6 cures de leucovorine, suivies d'une RET de 40 grays.

La toxicité majeure était infectieuse avec 47 septicémies sévères dont 8 furent fatales mais toujours liées avec un statut de performance de 2 ou plus et / ou un échec thérapeutique. Une toxicité rénale de grade 2-3 fut notée dans 6 % des cas.

20 % des patients étaient en RC dès la première cure, 43 % après la troisième et 64 % après la radiothérapie (67 patients).

Au moment de l'évaluation le suivi médian était de 49 mois, 16 rechutes (23 % des RC) survenaient entre 7 et 48 mois (médiane 14 mois), 9 in situ, 3 oculaires, 1 méningée, 1 disséminée, 1 cutanée, 1 inguinale avec récurrence cérébrale 1 an plus tard, 5 décès non liés au LCP, 56 décès dus au LCP (7 chocs septiques, 1 aspergillose, 1 hémorragie, 28 échecs thérapeutiques, 13 récurrences, 1 LAM, et 5 leucoencéphalopathies.

Les taux de survie globaux à 3, 5 et 7 ans sont des 48 %, 35 % et 35 %, et de 76 %, 55 % et 55 % pour ceux ayant obtenu une RC.

Le statut de performance de 2 ou plus et le taux de LDH de plus de 1,25 N déterminent trois groupes pronostiques. Le taux de survie à trois ans est de seulement 25 % pour les 12 patients ayant les deux mauvais indices pronostiques, de 36 %, 28 % et 28 % à 3, 5 et 7 ans pour les 46 patients ayant un mauvais indice pronostique, et enfin de 73 %, 53 % et 53 % pour les 34 patients sans facteurs péjoratifs ($p = 0,001$).

C 5 R.

Blay et al. (1995, 54) rapportent leur expérience avec le protocole C 5 R dérivé du protocole LMB et choisi du fait de sa grande efficacité en cas d'atteinte du SNC au cours des lymphomes de Burkitt. L'étude est conduite sur deux périodes, de 1983 à 1986 (5 patients) et de 1991 à 1994 (20 patients), au cours de la seconde période seuls les patients de moins de 71 ans recevaient ce protocole. Elle rassemblait 25 patients, d'âge médian 51 ans (60 % étant âgés de moins de 60 ans), 13 hommes et 12 femmes, le statut de performance médian sur l'échelle ECOG est de 2, la localisation tumorale était cérébrale dans 100 % des cas, des cellules malignes étaient présentes dans le LCR dans 8 % et l'atteinte oculaire était observée dans 12 %. Le protocole consistait en une chimiothérapie associant :

une cure de COP :

- Cyclophosphamide 300 mg /m² en IV à J 1
- Vincristine 1 mg /m² en IV à J 2 (maximum 2 mg par cure)
- Méthotrexate 15 mg en intrathécal à J 1
- Hydrocortisone en intrathécale à J 1
- Méthylprednisolone 1 mg /kg en IV chaque douze heures de J 1 à J 6

suivie au huitième jour d'une cure de COPADEM (sur 7 jours) :

- Vincristine 2 mg en IV à J 1
- Méthotrexate 3 g /m² en IV à J 1
- Méthotrexate 15 mg en intrathécal à J 2 et J 6
- Hydrocortisone 15 mg en intrathécal de J 2 à J 6
- Acide folinique 25 mg en IV toutes les 6 heures de J 2 à J 4
- Adriamycine 60 mg /m² en IV à J 2
- Cyclophosphamide 250 mg /m² en IV toutes les douze heures de J 2 à J 4
- Méthylprednisolone 1 mg /kg en IV toutes les douze heures de J 1 à J 6

suivie d'une seconde cure de COPADEM après un intervalle de 21 jours.

suivie d'une seconde cure de CYM après un intervalle de 21 jours (de J 1 à J 1)

- Méthotrexate 3 g /m² en IV à J 1
- Méthotrexate 15 mg en intrathécal à J 2
- Hydrocortisone 15 mg en intrathécal à J 2
- Acide folinique 25 mg en IV toutes les six heures de J 2 à J 4
- Cytosine arabinoside 100 mg /m² en perfusion IV continue sur 24 heures de J 2 à J 6
- Cytosine arabinoside 30 mg en intrathécal à J 7

suivi d'une seconde cure de CYM 21 jours plus tard (de J 1 à J 1)

suivie 21 à 31 jours plus tard d'une radiothérapie en RET de 20 grays et une surimpression au lit tumoral de 30 grays, délivrée en fractions journalières de 2 grays. La corticothérapie fut interrompue après le premier COPADEM chez tous les patients.

Le traitement fut réalisé comme prévu pour 18 patients (72 %), quatre décédèrent durant le premier mois de traitement (1 de progression tumorale, 1 d'un hématome intracérébral, 1 d'une septicémie et 1 de cause inconnue), la réponse était évaluable pour deux d'entre eux (1 en RC et 1 en MP). Le traitement ne put être réalisé comme prévu chez trois autres patients (1 refus conduisant au décès de progression tumorale deux mois plus tard, 1 patient eut un abcès cérébral après la seconde cure et ne reçut pas le second COPADEM, la première cure de CYM fut administrée 49 jours après le premier COPADEM, il reçut ensuite le second CYM et la radiothérapie, un troisième atteint d'un diabète sucré eut une septicémie à candida récidivante après la première cure de COPADEM, le patient reçut la radiothérapie). Les trois patients chez qui le traitement fut interrompu après le premier COPADEM décédèrent de progression tumorale à 4, 6 et 11 mois du diagnostic. Les quatre décès précoces survinrent dans le sous-groupe de six patients âgés de plus de 60 ans avec un index international de pronostic > 3. Chez les 19 patients restant (76 % de la série) de moins de 61 ans ou d'IPI < 4 la survie globale projetée à deux et cinq ans est de 88 % et 70 %.

A la fin du traitement 18 patients avaient obtenu une réponse objective, RC pour 14 (56 %), RP pour 4 (16 %), les 18 patients ayant reçu le traitement complet et étant évalués avant la radiothérapie étaient en RC ou RP. Deux patients en RP après la chimiothérapie étaient en RC après la radiothérapie et 5 restaient en RP. Au moment de la rédaction du manuscrit, la survie est la même que les patients fussent en RC ou en RP après la radiothérapie. Les deux patients ne terminant pas le premier COPADEM étaient en RC avant et après radiothérapie pour l'un et en RP avant et après pour l'autre. Parmi les 18 ayant reçu le protocole complet, avec un suivi médian de 32 mois, deux eurent une rechute cérébrale isolée (25 et 96 mois après le

diagnostic).

La survie globale sans progression des 25 patients avec un suivi médian de 24 mois, les taux de survie projetés à 2 et 5 ans sont de 70 % et 56 %. Les taux de survie des patients traités dans les deux périodes étaient significativement différents, respectivement 2 / 5 et 4 / 20 eurent une progression tumorale.

La myélosuppression était l'effet indésirable le plus fréquent (neutropénie fébrile dans 96 %, 89 %, 69 %, et 74 % des patients après les deuxième, troisième, quatrième et cinquième cures, une thrombopénie de grade 4 survint chez 20 % des patients. 25 patients traités par le protocole CSR reçurent un COP et le premier COPADEM, 19 le second COPADEM, 19 le premier et le deuxième CYM. La myélosuppression survenait chez 24 des 25 patients de la série (96 %) et 17 / 19 (89 %) des patients évaluables qui eurent une neutropénie fébrile après la seconde et la première cure de COPADEM, la durée médiane de la neutropénie (moins de 500 /mm³) était de 3 jours (0 à 6 jours). Celle ci survint dans 64 % et 79 % des cas après la première et la seconde cure de CYM, la durée médiane était de 2 jours (0 à 5). Depuis 1995 le G-CSF était administré à chaque patient en prophylaxie secondaire après le premier épisode de neutropénie fébrile. 7 patients eurent une thrombopénie (moins de 25 000 plaquettes /mm³), les transfusions plaquettaires étaient réalisées en dessous de 20 000 plaquettes /mm³, ce fut le cas pour trois et quatre patients après le premier et le second COPADEM, un patient reçut deux transfusions plaquettaires après le second COPADEM et un patient reçut une transfusion de plaquettes après le premier CYM et un après le second.

Les quatre décès précoces surviennent dans le sous-groupe des six patients de plus de 60 ans avec un IPI de 4 alors qu'aucun patient du reste du groupe n'avait ces deux facteurs défavorables (test de Fisher exact, $p = 0,001$). Ce sous-groupe avec une évolution défavorable représente 24 % de la série complète et 60 % des patients de plus de 60 ans. Le taux de survie global projetés des 19 patients de 60 ans ou moins ou avec un IPI de moins de 4 sont de 88 % et 70 % à 2 et 5 ans. Avec une médiane de suivi de 32 mois, la survie globale de ces 19 patients est significativement supérieure à celle des 6 patients de plus de 60 ans ou avec un IPI de 4 (test du log rank, $p = 0,00002$).

MACOP-B.

Brada et al. (1990, 69) rapportent leur expérience avec 10 patients recevant une chimiothérapie de type MACOP-B suivie d'une radiothérapie. L'âge médian du groupe était de 53 ans.

Le protocole est délivré de manière hebdomadaire durant 6 à 12 semaines et alterne Cyclophosphamide 350 mg /m² et Adriamycine 50 mg /m²,

soit avec Méthotrexate 400 mg /m² (avec sauvegarde par leucovorine) et Vincristine 1,4 mg /m²,

soit avec Bléomycine 10 mg /m² et Vincristine 1,4 mg /m²,

et Prednisolone orale associée à une prophylaxie antifongique.

Les 4 patients ayant des cellules lymphomateuses dans le LCR recevaient une chimiothérapie intrathécale hebdomadaire associant 60 mg de Cytarabine et 10 à 12 mg de Méthotrexate, le traitement étant arrêté après quatre à six semaines sans cellules lymphomateuses dans le LCR.

La durée du traitement fut progressivement raccourcie à partir des études de perméabilité de la BHE rapportées par ailleurs, 4 patients étaient prévus recevoir 12 semaines de traitement (1 eut une détérioration et ne reçut pas la totalité du traitement), 3 pour 8 semaines et 3 pour 6 semaines.

Après quatre semaines de repos la radiothérapie était délivrée soit en RET soit en irradiation cranio-spinal avec une dose de 30 à 40 grays en 18 à 23 fractions journalières, 5 jours par semaine, suivie d'une surimpression tumorale au site initial jusqu'à une dose de 55 grays en 30 à 33 fractions quotidiennes. 5 patients reçurent la surimpression avant la RET.

La médiane de suivi des patients en vie est de 13 mois (10 à 35).

Les résultats étaient comparés à ceux d'une série historique rétrospective de 25 patients pris en charge de 1963 à 1986 d'âge médian 54 ans. Le suivi minimum est de 5 ans, 2 patients étaient perdus de vue, 23 patients reçurent la totalité de la radiothérapie. 1 décéda avant la chimiothérapie et un n'en reçut qu'une cure. La majorité reçut une RET de 40 grays en 24 fractions journalières (20 à 50 grays, médiane 40), 7 une RET suivie d'une surimpression tumorale, et 4 une radiothérapie sur le seul champs envahi, la dose totale allant de 50 à 60 grays (médiane 55), 12 reçurent une radiothérapie cranio-spinale (30 à 35 grays en 20 à 35 fractions), en plus de la radiothérapie 3 patients reçurent une 1 à 3 cures de MTX à 2 g /m² préalablement à la radiothérapie, 1 reçut 4 cures de CCNU à 100 mg /m² vincristine 2 mg et procarbazine 50 mg /j pendant 7 jours après la fin de la radiothérapie et un recevait une cure identique mais selon la séquence inverse et décédait de la prolifération tumorale avant le début de la radiothérapie. La médiane de survie est de 16 mois, le statut de performance était trouvé être un indice pronostique en analyse univariée ($p < 0,025$) (l'âge et l'extension de la radiothérapie ne l'étaient pas), les patients ayant un statut de performance (M.R.P. NPS) de

2 ou 3 avaient une survie significativement plus mauvaise, l'irradiation de l'axe cranio-spinal n'apporte pas de gain de survie comparé à la RET ou à la radiothérapie locale, de même que l'adjonction d'une chimiothérapie. Les patients traités après 1982 avaient une médiane de survie de 8 mois comparée aux 23 mois pour ceux traités avant 1986, alors que la distribution des NPS était identique sur les deux périodes. Dans ce groupe 2 patients étaient perdus de vue, 1 seul restait en vie au-delà de 5 ans, 3 décédaient de détérioration neurologique progressive à 7, 91 et 92 mois sans signe de récurrence du LCP. Les modalités de rechute étaient connues pour 17 patients ayant reçu la totalité de la dose de radiothérapie, elles étaient localisées au cerveau pour 7, à la moelle épinière pour 1, dans le LCR pour 4, systémiques pour 3 et non identifiées pour 2. Sur les 12 patients récidivant au SNC, 9 récidivaient dans le champs irradié et 3 en dehors, sur 8 ayant un examen du LCR au début de la prise en charge 1 avait des cellules malignes et n'en présentait plus au moment de la rechute, alors que 1 des 7 en étant antérieurement dépourvu en possédait. Dans la série de patients recevant le traitement combiné, 4 avaient des cellules lymphomateuses parmi les 8 qui eurent un examen du LCR, en TDM 4 avaient des lésions multiples dont 3 avaient un mauvais statut neurologique (NPS à 2, 3, 4) alors que un seul des patients ayant une lésion solitaire avait un mauvais NPS. La médiane de survie globale était de 14 mois, un patient décéda après quatre semaines de chimiothérapie en dépit d'une réponse en TDM et devant la dégradation de son état la chimiothérapie fut suspendue. La médiane de survie en cas de bon NPS initial (0, 1) est de 18 mois comparés aux 5 mois des patients avec NPS plus mauvais.

Tous les patients montraient une réponse radiologique durant et après la chimiothérapie (9 RC, 1 RP), deux patients eurent une détérioration neurologique, au cours de la chimiothérapie pour l'un et de la radiothérapie pour l'autre, en dépit de la normalisation apparente des examens de neuroimagerie. 1 patient décéda de rechute systémique et au SNC, un autre d'une récurrence au site initial, 2 récidivèrent au berger de la radiothérapie en dehors du site initial, 1 à la tête du nerf optique et dans la région périventriculaire. Il n'y eut pas de septicémie ou de saignement du fait de la myélosuppression et aucun patient ne décéda de la toxicité de la chimiothérapie. La toxicité maximale du MACOP-B était une leucopénie de grade 4 de la WHO chez deux patients et une anémie chez un patient. La seule toxicité symptomatique était une mucite de grade 3 chez un patient.

Cette publication est actualisée en 1995 sous forme d'un « abstract » par Hji Yiannakis et al. (1995, 223). Les auteurs rapportent leurs résultats obtenus dans un groupe de 25 patients recevant un MACOP-B court pour 13 d'entre eux et un MACOP-B modifié avec du MTX à 2 g/m² pour les 12 autres, suivis d'une radiothérapie sous forme de RET à 40 grays en 24 fractions avec surimpression tumorale de 15 grays en 9 fractions, la radiothérapie spinale est administrée en cas de présence de cellules lymphomateuses dans le LCR (6 patients) à raison de 30 grays en 21 fractions après MTX et cytarabine en intrathécal. 1 patient avait une atteinte rétinienne. L'âge médian était de 51 ans.

Avec un suivi médian de 12 mois (3 mois à 8 ans) la médiane est de 22 mois et la survie à 5 ans de 35 %. L'âge, le statut de performance, le nombre de lésions, la cytologie du LCR et l'extension de la chirurgie n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs.

8 patients développèrent une mucite (grade 3+) et 16 une toxicité hématologique (grade 3+) avec 17 épisodes septicémiques chez 12 patients, 3 évoluèrent vers une démence dont une reliée au traitement de façon certaine et deux en rapport avec une récurrence tumorale.

Puis en 1998 par Brada et al. (70) rassemblant 31 patients, 18 recevant le MACOP-B modifié avec MTX HD. L'âge allait de 18 à 72 ans (médiane 51), 8 avaient des cellules malignes dont 1 qui avait une atteinte lymphomateuse méningée spinale, 1 avait une atteinte vitréenne. Le protocole était donné à 29 patients en traitement initial et à 2 lors de la récurrence.

Les 13 patients recevant le MACOP-B étaient traités, entre 1986 et 1990, par 6 à 12 cures hebdomadaires. Après 1991, 18 patients reçurent 6 cures hebdomadaires de MACOP-B modifié lors des première, troisième et cinquième cures :

- Cyclophosphamide 350 g/m²
- Doxorubicine 50 mg/m²

lors des deuxième et quatrième et sixième cures :

- Méthotrexate IV 2 g/m² (hydratation et leucovorine)
- Vincristine 1,4 mg/m²

tous recevaient de la Prednisolone per os 60 mg/j, arrêtée sur 1 à 2 semaines en fin de traitement, et un antifongique en prophylaxie, le recours aux facteurs de croissance se faisant si besoin.

7 patients ayant des cellules malignes dans le LCR recevaient une chimiothérapie intrathécale associant Cytarabine 50 mg, MTX 12 mg et Hydrocortisone 12,5 mg, deux fois par semaines jusqu'à disparition des

cellules malignes du LCR. Un seul patient ne recevait qu'une dose du fait d'une méningite chimique, les autres recevaient 4, 7, 8, 9, 13 et 16 cures.

Quatre semaines après la chimiothérapie (médiane 30 jours), 28 patients débutaient une radiothérapie délivrée en RET à raison de 40 grays en 24 fractions journalières cinq jours sur sept (1 décéda après 4 grays), 20 reçurent une surimpression de 15 grays en 9 fractions, soit avant la RET pour 8 soit après pour 12. La dose totale sur la tumeur étant de 55 grays en 33 fractions. Les patients ayant une atteinte du LCR recevaient en plus une irradiation spinale de 30 à 35 grays en 20 à 25 fractions quotidiennes (médiane 30 grays en 20 fractions), un patient avec maladie spinale objectivée en IRM reçu une surimpression localisée de 10 grays en 5 fractions. Deux patients ayant préalablement été traités par radiothérapie ne reçurent que 20 et 40 grays (65 grays au total).

30 sur les 31 eurent une amélioration de leur état neurologique en début de traitement, 3 décédèrent juste avant ou après la fin de la chimiothérapie, suite au traitement 21 sur 30 avaient une amélioration, 8 une détérioration. La réponse radiologique était évaluée chez 29 patients après chimiothérapie et deux n'étaient pas évaluables du fait d'une tentative d'exérèse chirurgicale complète, 9 (33,3 %) avaient une RC, 15 (55,6 %) une RP, soit au total 77 à 100 % de réponse (intervalle de confiance à 95 %). Suite à la radiothérapie 15 avaient une amélioration clinique et 9 RP à la chimiothérapie avaient une RC, le taux de RC au protocole étant de 67 % (49 à 84 %, intervalle de confiance à 95 %).

La survie sans récurrence est calculée à partir du début de la chimiothérapie, les autres délais à partir du diagnostic histologique. La survie allait de 4 mois à 9 ans (médiane 24 mois) avec un suivi médian de 24 mois (4 mois à 10 ans). La survie à 5 ans sans progression était de 32 %, à 3 ans de 23 % avec le MACOP-B modifié et de 37 % avec le MACOP-B (différence non significative).

16 patients étaient décédés et 15 étaient en vie, la médiane de survie était de 23 mois. Avec une survie actuarielle à 5 ans de 36 % depuis le diagnostic et de 34 % depuis la chimiothérapie, 5 patients restent en vie après 4 à 10 ans. Il n'y avait pas de différence de survie ni de survie sans progression entre les protocoles mais la sélection des patients se faisait au départ sur la base d'un relativement bon statut de performance et d'un âge peu avancé (12 patients ont plus de 60 ans).

L'âge, le sexe, le nombre de lésions, le statut de performance, la présence de cellules malignes dans le LCR, l'extension de la chirurgie, le protocole de chimiothérapie n'étaient pas des facteurs pronostiques. Sur les 16 décès, 12 sont imputables au LCP, 2 en maladie persistante et 10 au cours d'une récurrence), 1 en rechute systémique, 1 dans le LCR, 8 au cerveau. 3 décédèrent de complications du traitement (1 septicémie au cours d'une neutropénie, 1 de détérioration neurologique globale progressive, 1 de toxicité et de maladie progressive).

21 avaient une toxicité de grade 3-4, 22 épisodes septicémiques chez 15 patients, 14 recours à une transfusion sanguine (médiane 5 unités). 2 patients nécessitèrent une réduction de doses du MACOP-B et 8 du MACOP-B modifié et respectivement 2 et 12 justifiaient d'un report du traitement du fait de la toxicité hématologique (médiane 4 jours). Le traitement par MACOP-B était prématurément arrêté pour 3 patients du fait de la toxicité hématologique pour 1 et de la progression de la maladie pour 2, par MACOP-B modifié pour 5 du fait d'une septicémie pour 3, de la toxicité néphrologique pour 1. Une mucite de grade 3-4 survint pour 11 patient, une hépatotoxicité transitoire de grade 4 pour 2 et une thrombose veineuse pour 4.

1 patient eut une encéphalopathie aiguë réversible sous MTX, 1 développa une paralysie des releveurs du pied attribuée à une neuropathie périphérique à la vincristine. 1 patient avec altération cognitive initiale développa une dégradation neurologique progressive en dépit de l'apparente réponse radiologique. Suite à une radiothérapie oculaire pour localisation du LCP au vitré un développa une cataracte, 1 patient développa, un an après le traitement, un déficit mnésique à court terme en dépit de l'apparente réponse radiologique, 1 patient développa un mélanome superficiel.

Au total une toxicité relativement élevée du fait d'une myélotoxicité sévère plus importante qu'attendu (rôle potentiel d'une éventuelle maladie immunodépressive préalable du fait de l'absence de sérologie HIV en routine). Tous les survivants à long terme ont repris leurs activités professionnelles, les patients ayant des troubles neuro-cognitifs à la prise en charge restent avec un handicap portant sur les fonctions supérieures.

PCV.

Chamberlain et Levin (1990, 86) rapportent une étude utilisant le protocole PCV dans le LCP, se déroulant de janvier 1977 à février 1986.

Ils traitent 10 patients (groupe 1) par radiothérapie (RET avec surimpression tumorale pour 3 patients et à une irradiation spinale pour deux, 55 à 61 grays en 25 à 34 fractions de 1,8 à 2 grays) et hydroxyurée (300 mg/m² per os, toutes les 6 heures, les lundis, mercredi et vendredi). Ce traitement était suivi deux semaines

après sa fin d'une chimiothérapie adjuvante associant :

- Lomustine (CCNU) 110 mg /m² per os à J1
- Procarbazine 60 mg /m² per os de J 8 à J 21
- Vincristine 1,4 mg /m² IV à J 8 et J 29

Répétée chaque 6 à 8 semaines pendant 1 an ou jusqu'à progression tumorale, les doses étant modifiées en fonction de la myélotoxicité (réduction nécessaire dans 6 des 42 cycles). Le nombre de cures par patient allait de 1 à 7 (3,6 en moyenne). Les patients survécurent 7 à 69 mois (médiane 30 mois, deuxième quartile 50 mois).

Ce groupe est comparé à celui composé des patients traités dans leur centre par (chirurgie et) RET (45 à 60 grays) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante (groupe 2). Dans ce groupe, l'âge médian est de 53 ans, le score de Karnofsky de 50 à 100 (médian 70). La survie va de 6 à 66 mois (médiane de 13 mois, deuxième quartile de 20 mois).

Les auteurs comparent leurs résultats avec ceux de patients publiés dans la littérature et ayant reçu les mêmes types de traitements sans la même chimiothérapie. Dans le groupe 3 (chirurgie et radiothérapie) (âge médian 54 ans) les temps de survie médian et au deuxième quartile sont respectivement de 15 et 24 mois, et de 20 et 25 mois dans le groupe 4 chimiothérapie et radiothérapie). La comparaison entre les groupes 1 et 3 étant statistiquement significative ($p = 0,05$ pour les médianes et $0,03$ pour le deuxième quartile). La comparaison des deuxièmes quartiles des groupes 1 et 2 montrait aussi une différence significative ($p = 0,04$).

Les mêmes auteurs rapportent en 1992 (87) l'évolution de leur série avec 6 nouveaux cas inclus totalisant 16 patients, suivis jusqu'en février 1991. Tous les patients recevaient une RET de 55 à 62 grays en 25 à 34 fractions de 1,8 à 2 grays dans les quatre semaines suivant le diagnostic. La chimiothérapie étant débutée dans les deux à quatre semaines suivant la radiothérapie. Les patients étaient âgés de 11 à 65 ans (médiane 52 ans).

La survie allait de 7 à 81 mois avec une médiane de 41 mois. Tous les patients décédèrent d'une récurrence tumorale au SNC sans signe de lymphome systémique. 12 patients étaient en RC et 4 en RP suite à la radiothérapie et tous en RC suite au PCV. Les survies médianes et au deuxième quartile étaient respectivement de 41 et 65 mois.

La toxicité était acceptable. Aucune toxicité hématologique n'était attribuable à l'hydroxyurée et 3 patients alléguèrent de nausées durant ce traitement. La myélosuppression restait modeste avec le PCV, avec un nadir médian de leucocytes de $2\ 100\ /\text{mm}^3$ (110 à 4 300), des plaquettes à 83 000 (28 000 à 156 000). La réduction des doses de CCNU et de procarbazine de 25 % dans 12 des 73 cycles de traitement. Il n'y eut aucun épisode de fièvre neutropénique, de transfusion ou de décès relatifs au traitement.

Tous les patients décédèrent d'une récurrence ou d'une maladie progressive (12 parenchymateuses, 3 parenchymateuses et leptoméningées, 1 parenchymateuse et oculaire).

VEPA.

Shibamoto et al. (1990, 410) étudient le rôle d'une chimiothérapie de type VEPA délivrée après radiothérapie. Ils comparent les résultats obtenus par 14 patients recevant ce traitement (à partir de 1981) à 16 n'ayant reçu que la radiothérapie (avant 1981).

Les 16 patients traités avant 1981 avaient reçu une radiothérapie, soit par RET de 3 à 41 grays avec ou sans surimpression tumorale de 9 à 19 grays, soit par champs locaux à des doses de 9 à 60 grays avec une marge de 3 cm ou de plus de 5 cm à 50 grays (au total 6 recevaient moins de 40 grays en RET et 2 des champs d'irradiation différents), 5 patients recevaient aussi une chimiothérapie différente (VEMP, ACNU, VCR).

Le protocole combiné utilisé à partir de 1981 associe :

- une radiothérapie par RET de 30 à 40 grays par fractions de 1,8 grays, avec surimpression tumorale amenant à une dose tumorale totale de 50 à 60 grays, 2 patients recevant aussi une radiothérapie spinale de 24 grays
- à une chimiothérapie composée de
 - Cyclophosphamide 350 mg /m² en IV à J 1
 - Doxorubicine 30 mg /m² IV à J1
 - Vincristine 1 mg /m² IV à J 1
 - Prednisolone per os 30 mg /m² de J 1 à J 3 et 8 mg /m² à J 4 et J 5

délivrée à raison de 4 à 6 cures hebdomadaires.

Dans le groupe traité par la seule radiothérapie un seul a survécu plus de 5 ans (traité par radiothérapie locale et vincristine 1 mg /m²) et la récurrence locale fut la cause d'échec la plus habituelle, avec cependant deux cas de récurrences médullaires et 2 patients ayant des métastases systémiques.

Dans le groupe recevant un traitement combiné, 8 reçurent le protocole en entier et tous sont en vie de 16 à 100 mois après le diagnostic, et 3 survivent au-delà de 5 ans. 1 seule développa une récurrence, initialement à la rétine gauche puis localement. Les 6 patients ne recevant pas le protocole en totalité sont décédés précocement (4) ou atteints de récurrence, 2 décédèrent de maladies intercurrentes, 2 ne reçurent pas la chimiothérapie (un décéda d'une récurrence locale et un est en vie à 42 + mois atteint d'une récurrence à proximité du site initial et après nouvelle RC après nouveau traitement combiné), 2 décédèrent de complications en cours de chimiothérapie. 2 patients ont reçu une radiothérapie spinale et n'ont pas montré de différence de tolérance ultérieure à la chimiothérapie, les auteurs pensent ce traitement indiqué en cas de cellules lymphomateuses dans le LCR, de lésions extensives ou multiples et infratentorielles. Les auteurs comparent trois groupes de patients, ceux traités jusqu'en 1980, ceux traités après 1980 soit complètement, soit partiellement par le protocole combiné, les courbes de survie correspondantes montraient un avantage de survie pour ceux recevant la totalité du traitement combiné. La qualité de survie des patients restait cependant insatisfaisante. Un patient âgé de 11 ans au moment du traitement par radiothérapie locale et VCR souffrait de retard de croissance et de retard mental. Parmi les 10 patients ayant débuté le protocole combiné, 2 développèrent une nécrose cérébrale confirmée par l'examen anatomopathologique, développèrent une dégradation physique et intellectuelle les confinant au lit 12 et 13 mois après le traitement sans signe neuroradiologique de récurrence, 5 sont en vie avec une vie normale dont 3 avec un déficit neurologique. Les auteurs envisagent, entre autre, le rôle de la séquence thérapeutique, la chimiothérapie renforçant la toxicité de la radiothérapie.

En 1999 (411), les auteurs font part de leurs résultats actualisés pour 23 patients, d'âge médian 59 ans, de score de performance OMS médian 2.

La radiothérapie est délivrée en RET à 55 grays et éventuellement associée à une surimpression de 5 grays, la chimiothérapie reste composée des mêmes médicaments aux mêmes doses mais est administrée à intervalles de deux semaines.

Le temps médian de survie des 23 patients est de 25,5 mois et les taux de survie à 1, 2, 3 et 5 ans sont de 70 %, 52 %, 34 % et 23 %, alors que les 17 patients ayant reçu au moins 4 cures du traitement avaient une médiane de survie de 34 mois et des taux de survie à 1, 2, 3 et 5 ans de 88 %, 71 %, 46 % et 32 %.

18 patients sont décédés, dans quelques cas la récurrence tumorale n'était pas documentée, mais le décès fut considéré relatif (directement ou non) à la maladie. La récurrence était oculaire dans un cas, spinale dans 1 et extraneurologique dans un troisième.

6 patients reçurent un maximum de deux cures (1 refus, 1 détérioration, 1 toxicité hématologique avec relativement faible réponse tumorale, et 2 cas de toxicité hépatique).

21 patients ont obtenu une réponse complète à la radiothérapie, 1 eut une réponse mineure après 2 cures et 1 autre une RC.

Les complications consistaient en 2 cas de nécrose cérébrale, 7 de dégradation neurologique progressive sans récurrence tumorale accompagnée d'une démence, plus fréquent chez les patients de plus de 60 ans (71 % versus 22 %).

En analyse univariée aucun élément n'avait de significativité statistique du fait du faible effectif, mais l'âge plus faible, le meilleur statut de performance, l'unicité des lésions tendaient à être d'un meilleur pronostic. La dose totale d'irradiation (fourchette de 50 à 61 grays) et le champs ne semblaient pas influencer le pronostic.

Une nécrose cérébrale se développa chez deux patients, après traitement le déclin du statut de performance (toujours associé à une démence) en l'absence de récurrence tumorale était observé pour 44 % d'entre eux, en 1 mois à quelques années, avec une incidence plus grande pour les patients les plus âgés (71 % des plus de 60 ans et 22 % de ceux moins âgés, $p = 0,049$, test du Chi-deux).

Les auteurs expliquent l'efficacité de leur protocole « ne passant pas la BHE » par la radiothérapie préalable dont l'action serait de permettre le passage de ces médicaments durant la période de la chimiothérapie.

Chimiothérapies sans radiothérapie planifiée.

Suite aux conséquences toxiques du traitement combiné, en particulier neurotoxiques chez les patients âgés, à quelques observations de rémissions prolongées après chimiothérapie et refus de la radiothérapie, et au fait que, malgré plusieurs études, le rôle de la radiothérapie restait mal défini dans le traitement combiné, certains auteurs ont voulu tester la chimiothérapie sans radiothérapie programmée, réservant cette dernière au traitement d'éventuelles récurrences. Bien que la place de chaque médicament ne soit pas encore définie (Ann-Li et al. , 1998, 14), les protocoles ont été construits sur l'expérience acquise avec le LCP et les lymphomes

systémiques. La réponse du premier au méthotrexate incitait à l'intégrer à de nombreux protocoles, mais la réponse seulement temporaire des seconds à celui-ci en monothérapie (Glass et al. , 1994, 192) a incité la plupart des auteurs à l'associer à des médicaments reconnus actifs contre les lymphomes systémiques de haut grade.

Le traitement est généralement délivré par voie veineuse et éventuellement intrathécale. Le rôle de la barrière hémato-encéphalique reste controversé, mais certains ont tenté de la contourner en la rompant à l'aide de solutés hypertoniques, afin de permettre la pénétration d'une plus grande quantité de médicaments, au cours de cette modalité de traitement certains médicaments sont délivrés localement par cathétérisation alternative des artères à destinée cérébrale.

Méthotrexate.

Plusieurs auteurs avaient rapporté l'efficacité du méthotrexate en monothérapie dans quelques cas sporadiques de LCP. Herson et al. (1984, 220) traitaient avec succès une patiente atteinte d'une méningo-radicalite avec cellules lymphomateuses dans le LCR par du MTX, 75 mg en intrathécal selon des modalités non précisées, s'ensuit la régression des anomalies cliniques et la patiente est perdue de vue. 10 ans plus tard elle présentera un LCP traité par radiothérapie. Ce cas est cependant discutable du fait de l'absence d'examen permettant d'éliminer une autre origine à la présence de cellules pseudo-lymphomateuses dans le LCR comme au cours d'une neuroborréliose par exemple (Kaminsky et al. 1998, 243).

Cher et al. (1996, 97) comparent le traitement combiné au traitement chimiothérapeutique sans radiothérapie planifiée, réservant celle-ci en cas d'échec.

Le premier groupe est composé de 8 patients, d'âge médian 63,5 ans. 4 reçurent 3 cures de Méthotrexate HD (3,5 g /m²) chaque 10 à 21 jours avec une RC et refusèrent la radiothérapie, 1 reçut quatre cures mensuelles supplémentaires et 3 n'en reçurent pas. 4 autres reçurent 3 à 5 doses de M-CHOD comme exposé dans le protocole de Glass et al. (1996, 193) le Méthotrexate étant donné à J 14. Un reçut 6 et un autre 7 cures supplémentaires de MTX 3,5 g /m² tous les trois mois.

Le deuxième groupe comporte 11 patients d'âge médian 60,5 ans. Tous reçurent du Méthotrexate HD à 8 g /m² chaque 10 jours à raison de trois cures. En cas de réponse complète les patients recevaient un traitement d'entretien de Méthotrexate à 3,5 g /m² toutes les quatre semaines à raison de trois cures puis tous les trois mois jusqu'à la récurrence. En cas de maladie persistante ou de récurrence les patients recevaient une RET. La radiothérapie oculaire était délivrée en cas de localisation oculaire. Les corticoïdes étaient réduits en fonction de la tolérance.

1 patient antérieurement traité pour LIO eut une RP suivie d'une récurrence névralgique, répondit complètement à la RET puis décéda de MP 1 décéda en MP, 1 eut une RC sous MTX puis décéda d'une neurolymphomatose. Les trois patients avec récurrence méningée et névralgique avaient des cellules lymphomateuses dans le LCR au moment du diagnostic et un autre avec cellules malignes dans le LCR décéda de cause inconnue à 38 mois sans récurrence. Des 8 patients en récurrence 5 eurent un traitement ultérieur, 4 étaient en RC et 3 sont en vie sans récurrence à 11, 51, et 122 mois, la maladie récidiva deux fois chez un patient et répondit complètement au méthotrexate à chaque fois. Un autre avec récurrence à 10 mois eut une RC sous MTX à 3,5 g /m².

Dans le groupe 1, 8 patients obtiennent une RC de durée 11, 12, 30, 32, 34, 34, 38, 46 et 52 mois, 4 ont une rechute méningée et névralgique, 1 une récurrence locale et névralgique, 1 une récurrence névralgique, 1 seul patient reste sans récurrence. Un autre patient est décédé d'un autre cancer sans signe de LCP, et trois sont en vie sans récurrence.

Dans le groupe 1, les 8 patients obtinrent une RC, 1 avait une récurrence locale et névralgique, pour 4 elle était méningée et névralgique, 3 patients ayant une récurrence furent traités par du méthotrexate et deux obtinrent une RC et sont en vie.

Dans le groupe 2, 9 patients obtiennent une RC, 1 une RP et 1 une MP, la durée de réponse varie de 8 à 24 mois, 7 sont en vie sans récurrence à 8, 8, 8, 19, 21, 24 et 24 mois. 1 en RC eut une récurrence névralgique à 10 mois traitée par MTX et est en vie sans récurrence à 11 mois, le patient en MP, celui en RP et un en RC décédèrent de la maladie.

La toxicité est minimale, sur 117 cures administrées 34 l'étaient à la dose de 8 g /m² et 82 à 3,5 g /m², parmi elles 15 furent données en association avec le M-CHOD. Il y eut 7 cas de vomissements de grade 2 et 3 de grade trois, 6 cas de néphrotoxicité, 2 cas de mucite de grade deux et 2 cas de thrombopénies de grade deux. L'aggravation de l'élévation des enzymes hépatiques était vue chez un patient. Il n'y eut aucune toxicité à long terme attribuable à la chimiothérapie, bien que des tests neuropsychologiques ne furent pas réalisés en

routine, le KPS ne se dégradait pas chez les patients ayant obtenu une RC. 10 /11 patients vivants (91 %) étaient employés au moment du diagnostic et ont gardé un emploi au dernier suivi. Il n'y eut pas d'anomalie de la substance blanche chez ceux ayant obtenu une RC et survivant sans récurrence.

La toxicité est modérée, la toxicité hématologique est virtuelle, les toxicités tardives telles radionécroses et démences ne sont pas vues dans ces groupes alors que fréquentes chez les patients recevant une RET. Cette absence de toxicité cognitive était vue dans le groupe de Nelson utilisant une chimiothérapie plus agressive en l'absence de radiothérapie.

Guha Takurta et al. (1999, 199) utilisent le méthotrexate en traitement d'attaque, d'entretien et de maintenance. Ils rapportent leur expérience acquise avec 31 patients, 17 hommes et 14 femmes, d'âge médian 63 ans (35 à 87 ans), dont l'index de Karnofsky médian était de 40. Trois patients avaient une atteinte cérébrale et des nerfs crâniens, un avait une localisation médullaire, radiculaire des nerfs périphériques et crâniens. Le LCR était examiné chez 24, 2 avaient des cellules malignes et 8 des cellules atypiques. 3 patients avaient un LIO, 2 avant le diagnostic de LCP étaient en rémission et 1 concomitamment au diagnostic de LCP.

Tous les patients recevaient du Méthotrexate, chaque dose constituant une cure. Le traitement d'induction était délivré toutes les deux semaines. La dose initiale chez tous les patients était de 8 g /m² pendant au moins trois cures (ou jusqu'à RC), puis de 8 g /m² ou de 3,5 g /m² (en fonction du protocole) jusqu'à réponse complète ou absence d'amélioration (10 patients recevaient 3,5 g /m² jusqu'à RC après trois cures de 8 g /m²). Après obtention d'une RC, ils administraient un traitement de maintenance par MTX à 3,5 g /m² mensuel à raison de trois cures, puis indéfiniment une cure tous les trois mois. Les patients n'obtenant pas une RC, recevaient une radiothérapie ou une chimiothérapie ou un traitement combiné (radiothérapie puis chimiothérapie ou séquence inverse). La dose de MTX était fonction du taux de filtration glomérulaire, en cas de TFG < 100 une réduction proportionnelle de la dose était réalisée.

Un total de 375 cures de Méthotrexate était délivré, avec une médiane de 10 par patient (3 à 30), une réduction de dose sans augmentation des intervalles intercures était faite dans 139 cures sur la base de la clairance de la créatinine. La leucopénie (< 2 000 /mm³) survenait mais sans infection ni fièvre neutropénique, une insuffisance rénale aiguë non oligurique transitoire dans 3 cas, dans un cas l'insuffisance rénale aiguë était liée à l'administration du produit de contraste IV. Une mucite de grade 3 était observée dans 6 cures, il n'y eut ni leucoencéphalopathie aiguë ni dysfonctionnement cérébral aigu transitoire. Une comorbidité dépressive, des hallucinations visuelles et un épisode maniaque étaient observés dans le contexte d'une tumeur cérébrale atteignant le corps calleux ou les lobes frontaux. Un retard de clairance du MTX (défini comme des taux sanguins supérieurs à 10⁻² M au-delà de 5 jours après l'injection) survenait dans 47 cures dont 10 associaient une autre toxicité mentionnée ci-dessus, les facteurs de retard de clairance incluaient un intervalle entre les doses de moins de 10 jours, un syndrome de SIADH, un diabète insipide, une insuffisance rénale aiguë ou l'administration d'antibiotiques.

Une réponse complète survint chez 20 patients (65 %) et une réponse partielle chez 11 (35 %), le nombre médian de cures requises pour une RC est de 6 (2 à 12) et de 3 pour une RP (2 à 9). Le temps médian de survie libre de progression pour les 31 patients était de 16,69 mois (2,1 à 68,8) avec un suivi médian actuariel de 29,48 mois (2,2 à 68,8).

Pour les 20 patients en RC le temps de survie sans récurrence était de 25,9 mois (6,69 à 68,69) à un suivi médian de 30,43 mois (6,7 à 68,8), les plus longues durées de survie sans récurrence étaient 68,79 +, 65,79 +, 51,84 +, 50,46 +, 30,43 +, 29,48 +, 29,25 +, 21,95 +, 21,28 + mois. Il y eut 10 récurrences dans le SNC à une médiane de 14,33 mois (6,7 à 25,9 mois) du diagnostic initial, tous en des sites différents du site initial, 2 au cerveau en 1 site, 4 en plusieurs, 1 au LCR, 1 à une racine nerveuse et au LCR.

9 /10 recevaient une chimiothérapie de réinduction, sur les 9 évaluables 6 (67,7 %) obtenaient une RC et 3 (33,3 %) une RP. Le nombre médian de cures de réinduction était de 3,5 (1 à 5) pour la meilleure réponse. Le temps médian de survie sans progression pour ce traitement était de 9,74 mois (2,1 à 42,95) avec un suivi médian de 15,29 mois (3,41 à 42,95). Sur les 6 patients en RC la médiane de survie libre de maladie est de 22,92 mois (3,41 à 42,95).

Parmi les 14 patients en RC, 10 sont sans récurrence et 4 avaient reçu une chimiothérapie de réinduction à base de MTX. Le taux de survie libre de progression à 2 ans est de 100 % pour les 10 n'ayant pas eu de récurrence avec des réponses durables de 68,79 +, 65,97 +, 51, 84 +, 50,46 +, 30,43 +, 29,48 +, 29,25 +, 20,95 +, 19,77 +, et 16,85 + mois, un patient est décédé de cause inconnue à 30,4 mois du diagnostic. Pour les 4 patients sauvés par la réinduction le temps du dernier suivi était de 16,95 +, 24,98 +, 35,34 +, et 45,48 + mois.

Après échec du MTX, 6 patients en RC transitoire et 11 en RP (sur 11, 3 ont refusé tout autre traitement). 14 reçurent une radiothérapie cérébrale, 7 avait déjà reçu un autre traitement que le MTX HD du protocole

étudié (dont diverses agents chimiothérapeutiques y compris en association au MTX pour certains), 1 avait obtenu une RC après Cytarabine et 1 autre après Topotécan, les autres étaient en RP ou avec une moins bonne réponse. Suite à la radiothérapie 7 patients étaient en RC, 2 en RP, 3 en MP et 1 en MS et 1 en report de traitement.

La médiane de survie des 31 patients est de 30,43 mois avec un temps médian de suivi de 30,69 mois, et le taux de survie à 2 ans est de 63 %. Les plus longs survivants étaient à 68,79 +, 68,3 +, 65,97 +, 51,84 +, 50,46 +, 45,48 +, 39,74 +, 35,34 +, 30,69 +, 30,43, 29,48 +, 29,25 +, et 29,02. Pour les patients ayant obtenu une RC la survie est de 90 % à 2 ans et de 72 % à 3 ans. Pour les patients en RP la médiane de survie est de 13,31 mois (2,16 à 29,02) avec un suivi médian de 26,39 mois.

15 patients sont décédés (48,4 %), 7 décès liés directement au LCP, 2 de lymphome systémique et 6 de cause inconnue.

En évaluation de la qualité de vie, 20 patients remplissaient le questionnaire (durée médiane de RC 16 mois, suivi médian 22 mois, nombre médian de cures de maintenance 10, nombre médian du total de cures 18, âge médian 56 ans). Les fonctions supérieures semblaient bien préservées (aux tests mis en œuvre) en particulier la mémoire, il n'y avait pas de signe de leucoencéphalopathie en IRM au dernier examen IRM (11 patients). Ceux-ci montraient parfois des zones en hypersignal en T2 aux foyers initiaux de la maladie, le temps médian de traitement était de 29,3 mois pour les 11 patients, 4 étant suivis depuis plus de 3 ans, 2 depuis plus de 2 ans, et 3 plus de 1 an.

Méthotrexate, procarbazine ou thiotépa, vincristine, et cytarabine.

Freilich et al. (1996, 183) rapportent leur expérience avec un groupe de 13 patients, un âgé de 54 ans et 12 de plus de 65 ans (74 ans de moyenne d'âge, 54 à 89). Le diagnostic était basé sur l'aspect IRM et la réponse aux corticoïdes (rendant la biopsie impossible pour 1 et refus de celle-ci pour 2), un développera ultérieurement un LIO. Les patients recevaient les protocoles en usage dans chaque institution.

8 recevaient le traitement (1) :

- Méthotrexate IV 1 g /m² chez trois patients, 3,5 g /m² chez 5, toutes les deux semaines et à raison de quatre à cinq doses

- Méthotrexate intrathécal 12 mg par semaines à raison de cinq doses

- Vincristine IV 1,4 mg /m² toutes les deux semaines à raison de cinq doses

- Procarbazine 100 mg /m². J per os pendant 7 jours donnée toutes les quatre semaines

- Cytarabine 3 g /m², à raison de deux doses données en fin de traitement par les autres médicaments, à deux patients.

5 reçurent le traitement (2) :

- Méthotrexate IV 1 g /m² une fois par semaines à raison de deux doses

- Méthotrexate intrathécal 12 mg deux fois par semaines, à raison de six doses

- Thiotépa IV 40 mg /m² toutes les quatre semaines à raison de trois doses

- Procarbazine per os 100 mg /m² pendant 15 jours, donnée toutes les quatre semaines.

Les corticoïdes étaient utilisés chez tous les patients et diminués progressivement sur 6 à 8 semaines. Tous les patients recevaient une sauvegarde par leucovorine après MTX. Aucun ne reçut de radiothérapie crânienne ou oculaire, un patient ayant une tumeur leptoméningée reçut localement 24 grays avec la chimiothérapie.

10 patients obtiennent une RC, et 5 restaient sans récurrence après 7,5 à 30 mois de suivi. 1 décéda en RC à deux mois d'une épidermolyse bulleuse toxique causée par le TMP-SMX. 4 eurent une récurrence entre 5 et 20 mois après le traitement initial, 1 au cerveau et aux yeux à 7 mois eut une RC suite à la radiothérapie oculaire et au MTX IV et intrathécal et resta sans récurrence jusqu'à 35 mois où il développa une récurrence cérébrale, un patient récidiva aux leptoméninges et répondit au MTX intrathécal pendant 6 mois, puis rechuta et décéda à 30,5 mois, un patient reçut une radiothérapie crânienne après récurrence cérébrale et décéda en MP à 12,5 mois, un patient âgé de 89 ans rechuta au cerveau et aux leptoméninges et décéda à 5,5 mois sans autre traitement. 3 patients n'obtinrent pas de RC initiale, 1 en RP eut une RC après radiothérapie après progression tumorale à 5 mois et décéda d'une récurrence à 18,5 mois. 1 patient en RP décéda en MP à 10 mois sans autre traitement et un ne répondant pas à la chimiothérapie, décéda en MP à 5 mois.

Le taux de réponse à la chimiothérapie initiale était de 92 % (12 /13, 77 % de RC), actuellement 5 /13 sont en vie sans récurrence à 7,5 à 30 mois. La médiane de survie est de 30,5 mois, le temps médian de progression des 10 patients ayant obtenu une RC n'a pas été atteint mais la survie sans récurrence à 20 mois est de 60 %.

Le LIO était présent chez deux patients à la présentation, le traitement (1) était efficace chez un qui ne présente pas de résidus tumoraux à 28 mois. 4 patients avaient des métastases leptoméningées au moment du

diagnostic et toutes disparurent sous traitement.

Après chimiothérapie l'index de Karnofsky progresse chez 11 patients (en moyenne de 25 points) et reste stable chez un, se dégradant en l'absence de réponse. Les troubles de la personnalité initialement présents chez 9 /13 avaient régressé chez 8 /9.

La médiane de survie est de 30,5 mois, suggérant que la survie des patients âgés est meilleure avec la seule chimiothérapie qu'avec le traitement combiné. La prise en compte des 3 patients sans diagnostic anatomopathologique ne modifie pas les résultats, la médiane de survie des 10 patients ayant une preuve histologique de leur maladie est de 30,5 mois et 5 sont en vie de 7,5 à 30 mois.

Un seul patient développa une leucoencéphalopathie alors qu'il était en MP, sans avoir reçu de radiothérapie. Un patient développa une hépatite toxique au MTX qui s'amenda. Il n'y eut pas d'autre toxicité de la chimiothérapie.

Il n'y avait pas de relation entre l'étendue de la résection tumorale, le KPS initial, la réponse au traitement et la survie.

Méthotrexate, CCNU, procarbazine, méthylprednisolone, cytarabine.

Hoan-Xuan et al. (1997, 227) étudient chez les sujets âgés un protocole de chimiothérapie exclusive, multicentrique prospectif à partir d'une série de 23 patients de plus de 60 ans (médiane 69 ans, 61 à 82), dont l'index de Karnofsky médian est de 50 (30 à 100). La chimiothérapie comporte du Méthotrexate systémique à 1 g /m², associé au CCNU, à la Procarbazine, à la Méthylprednisolone, au Méthotrexate intrathécal et à la Cytarabine donnée en intrathécal (les doses ne sont pas rapportées) à raison de 6 cures ou jusqu'à observation de la progression ou d'une toxicité « intolérable ». La réponse tumorale en TDM ou IRM est évaluée avant chaque cycle.

21 patients évaluables, 16 RC (76 %), 3 RP (14 %), 2 détériorations (10 %).

La survie à 1 an est de 70 % (intervalle de confiance à 95 % : 48 à 92 %), la médiane de survie sans progression est de 12 mois, la médiane de survie n'est pas atteinte, le taux de survie sans progression à 1 an est de 46 % (IC 95 % : 24 à 68 %).

2 décès de toxicité médicamenteuse avant évaluation. Au moment de l'analyse 4 autres décès étaient survenus (1 toxicité, 1 maladie thrombo-embolique, 1 septicémie et 1 de progression tumorale). La myélosuppression de grade 4 (échelle CTC) et une néphrotoxicité survenaient pour 4 patients (17 %) et 2 (8 %), un patient développait une myélopathie.

La recherche d'une toxicité chez 18 patients était faite en comparant l'évaluation des fonctions neurocognitives au cours de l'examen clinique final aux résultats au moment de la prise en charge. 13 étaient améliorés, 4 se détérioraient (progression tumorale) et 1 restait stable.

DEMOB.

Cohen et al. (1996, 102) rapportent le cas d'un enfant de 3,5 ans atteint d'un LCP multifocal et traité avec succès, après résection chirurgicale partielle et sans radiothérapie par le protocole DEMOB (associant Dexaméthasone 4 mg /m², MTX HD 7,5 à 15 g /m² en IV, Vincristine 1,5 mg /m² et BCNU 100 mg /m²), avec un recul de trois ans depuis le diagnostic au moment de la publication (30 mois depuis la fin du traitement).

La dose de MTX étant déterminée de façon à obtenir une concentration dans le LCR à 24 heures supérieure à 10⁻⁶ M, l'acide folinique était administré en sauvegarde. L'enfant reçut 11 traitements en 7,5 mois. Les auteurs insistent sur l'absence de neurotoxicité dans ce cas.

DHAP.

Mac Laughlin et al. (1988, 299) rapportent l'usage d'une combinaison de type DHAP chez 10 patients, à laquelle était associé un traitement additionnel en fonction des réponses. Ils observent une rémission complète chez 2 des 4 patients ayant reçu ce traitement dès la prise en charge initiale de leur LCP et 2 des 6 patients ainsi traités au moment de la rechute au SNC d'un LMNH systémique (un seul ayant simultanément une rechute systémique et 3 sur les 6 ayant cette localisation comme première récurrence). Le programme comportait l'administration de 1 ou 2 cures associant :

- Dexaméthasone 40 mg /j IV pendant 4 jours.
- Cisplatine 100 mg /m² IV sur 24 heures à J1.
- Cytarabine en IV, deux doses de 2 g /m² sur 3 heures à 12 heures d'intervalle, débutant après le

cisplatine

- association de manitol durant l'injection de cisplatine.

Un traitement complémentaire était donné dans 8 cas (chimiothérapie intrathécale, RET dans 2 cas, chimiothérapie supplémentaire dans 5 cas).

Les auteurs rapportent des rémissions prolongées chez 2 patients ayant un LCP à 5 et 18 mois (dont 1 sans traitement additionnel), 1 autre en RP vécu plus de 3 mois avec le traitement additionnel et le dernier vécu 1 mois après un traitement complémentaire. Deux patients ayant des métastases neurologiques de leur lymphome systémique restaient en RC à 5 et 18 mois, deux autres obtinrent une RC mais récidivèrent par la suite.

M-BACOD.

Le M-BACOD a été étudié par Boiardi et al. (1996, 61), il associe

- Méthotrexate 3 g /m² en IV (et leucovorine)
- Bléomycine 3 unités /m²
- Doxorubicine 45 mg /m²
- Cyclophosphamide 600 mg /m²
- Vincristine 1 mg /m²
- Dexaméthasone 8 mg /m²

9 patients (groupe 1) reçoivent une radiothérapie après deux cures de chimiothérapie en fonction de la réponse tumorale, la réponse complète ou partielle chez deux tiers des patients a conduit les auteurs à reporter la radiothérapie au moment de la récurrence tumorale pour les 9 autres patients enrôlés par la suite (groupe 2).

Au moment de la rédaction de l'article, 4 patients sur les 9 du groupe 2 sont vivants sans récurrence après un suivi de 8 à 19 mois, 5 patients eurent une rechute (tous au site initial) survenant entre 5 et 14 mois, l'efficacité de la radiothérapie n'était pas gênée par le retard à son instauration, seuls deux patients décédèrent après un suivi de 1 à 23 mois, les 7 autres sont encore en vie après un suivi de 8 à 39 mois. Alors que dans le premier groupe de patients, 6 rechutent au site initial et 7 sont décédés (6 de l'évolution de la maladie et 1 de leucoencéphalopathie) après 5 à 58 mois.

11 rechutent au site initial y compris ceux ayant reçu une chimiothérapie et une radiothérapie.

BOMES.

Cheng et al. (1998, 96) rapportent leur expérience avec le protocole BOMES associant :

- Carmustine 65 mg /m². j en IV à J 1 et J 2
- Vincristine 2 mg /j en IV à J 1 et J 8
- Méthotrexate 1,5 g /m² en IV à J 15 (et leucovorine)
- Etoposide 50 mg /m² en IV de J 1 à J 5
- Méthylprednisolone 200 mg /j en IV de J 1 à J 7
- quatre doses de 12 mg de Méthotrexate étaient délivrées aux patients ayant une atteinte du LCR, à

raison de deux fois par semaine au cours de la première cure de BOMES,

et répété toutes les quatre semaines. La chimiothérapie systémique était suspendue en cas de neutropénie inférieure à 2 000 /mm³ ou de plaquettes à moins de 100 000 / mm³, la dose entière était délivrée au cas où les anomalies se normalisaient en 1 semaine, sinon les doses de Carmustine et d'etoposide étaient réduite de 25 % pour les cures ultérieures, après 1995 le G-CSF était donné d'abord avant toute réduction de dose.

Après la première cure les patients en RC recevaient deux cures supplémentaires, en cas de RP les patients recevaient deux cures supplémentaires au-delà de la réponse maximale.

Les auteurs traitent 19 patients (13 hommes et 6 femmes), d'âge médian 57 ans, 14 atteints de LCP et 5 ayant des métastases cérébrales d'un lymphome systémique, 9 ayant déjà été traités par chimiothérapie (3), radiothérapie (4) ou traitement combiné (2).

1 patient avait une MP durant une chimiothérapie conventionnelle de type CHOP, mais obtint une RC au protocole BOMES.

Il y eut deux décès de septicémie reliées au traitement et deux suite à une hépatite fulminante (probable

réactivation d'une hépatite virale B).

Le groupe 1 était constitué des patients ayant un LCP sans traitement préalable, le groupe 2 de ceux en récurrence après un premier traitement, les patients du groupe 3 (5 patients) avaient une localisation lymphomateuse cérébrale concomitante ou après lymphome systémique.

Les patients ont reçu un total de 62 cures, en moyenne 3,3 cures par patient (1 à 6). 6 patients (31,6 %) nécessitent une réduction de dose, le grade ECOG 3-4 de leucopénie et de thrombopénie survient dans 29 (46,8 %) et 15 (24,2 %) cures. 2 patients décèdent d'une septicémie au cours d'une leucopénie chimio-induite, il n'y eut ni mucite, ni toxicité gastro-intestinale de grade 3-4. 5 patients étaient porteurs du HBV (antigène HBs), parmi eux deux décédèrent d'une hépatite fulminante et deux autres développaient une hépatite prohibant la poursuite du traitement.

Il y eut 11 RC (57,9 %, intervalle de confiance à 95 % : 24 à 78 %) et 5 RP (26,3 %, IC 95 % : 9 à 47 %), taux de réponse totale de 84,2 % (IC 95 % : 61 à 96 %), le temps médian de progression des répondeurs est de 6 mois. Au dernier suivi 4 patients sont en vie sans récurrence à 10, 47, 64 et 66 mois. Les taux de survie estimés à 1 et 3 ans sont respectivement de 36 % et 24 %.

L'index de Karnofsky médian des 16 répondeurs s'améliora de 50 à 80, ces améliorations portant d'abord sur les fonctions cognitives et motrices.

Un patient atteint d'un lymphome leptoméningé primitif à cellules T eut une rechute localisée à la cavité nasale 30 mois après la chimiothérapie, une seconde réponse complète fut obtenue avec une chimiothérapie à hautes doses et greffes de cellules souches périphériques. 3 patients reçurent une radiothérapie du fait de progression du lymphome ou de la survenue d'une hépatite suite à la réactivation de HBV, ils décédèrent dans les trois mois suite au début de la radiothérapie. 1 eut un lymphome cérébral progressif durant la chimiothérapie systémique de type CHOP, il obtint une RC au BOMES et est en vie libre de maladie à 66 mois du début du second protocole chimiothérapique. Sur les 5 patients ayant un lymphome cérébral et un lymphome systémique, 3 ayant simultanément les deux localisations dont deux une RC simultanée aux deux, l'autre ainsi que les deux en récurrence cérébrale d'un lymphome systémique décédèrent de la progression des deux maladies. L'atteinte méningée de deux patients se résolut après obtention d'une RC par le BOMES, 4 autres avaient des cellules résiduelles.

MTV.

Le protocole MTV était utilisé par Sandor et al. (1998, 399) chez 14 patients ayant un LCP ou un LIO, certains ayant déjà reçu un premier traitement par radiothérapie ou monochimiothérapie. Il associe :

- Thiotépa 35 mg /m² à J1
 - Vincristine 1,4 mg /m² à J1
 - Méthotrexate, 1,5 g /m² sur 1 heure suivi de 300 mg /h sur 24 heures (à J 3 dans l'étude pilote) à J 2 dans l'étude de phase 2.
 - Leucovorine 15 mg /m², débuté 12 heures après le MTX, toutes les trois heures à raison de 9 doses puis toutes les six heures jusqu'à un taux de méthotrexate de moins de 5 . 10⁻⁸ M
 - Dexaméthasone per os, 6 mg toutes les 4 heures à J 1 puis diminution à 4 mg /j durant le reste de la cure au cours de l'étude pilote, ou 6 mg toutes les six heures de J 1 à J 5 dans l'étude de phase 2
 - Cytarabine 15 mg en intrathécal à J 7, J 8, J 9, J 17, J 18 et J 19 au cours de l'étude pilote, et 50 mg en intrathécal à J 6, J 13 et J 19 au cours de l'étude de phase 2
 - Méthotrexate 12 mg en intrathécal à J 9 et J 16 au cours de l'étude de phase 2
- donné par cure de 21 jours.

Les modifications de doses de Méthotrexate étaient faites en cas de mucite de grade 2 ou 3, de toxicité hépatique de grade 3, par diminution des durées de perfusion à 17, 12 et 5 heures, le G-CSF était donné en cas de neutropénie inférieure à 1000 /mm³ ou de thrombopénie avec moins de 100 000 plaquettes /mm³, la vincristine était diminuée en cas de neurotoxicité de grade 3. Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie ou pendant deux cures au-delà de la meilleure réponse.

Les 14 patients avaient un âge médian de 57 ans, 9 étaient traités par le protocole de l'étude pilote et 5 par celui de l'étude de phase 2. Tous avaient une atteinte du parenchyme cérébral, 5 (36 %) une localisation oculaire associée, 7 (50 %) une atteinte du LCR. 3 avaient reçu un traitement préalable mais restaient en MP (1 avait reçu une radiothérapie locale spinale pour une lésion de la queue de cheval, 2 avaient eu une RET et de la cytarabine dont un trois ans auparavant et récidivait de localisations cérébrale et oculaire).

11 /14 (79 %) obtinrent une RC, 3 (21 %) une RP. Parmi les patients en RP 2 avaient une maladie oculaire résiduelle reçurent un traitement local et restaient en vie sans maladie à 38 et 44 mois, le dernier décéda d'une progression de la maladie malgré le traitement de seconde ligne.

Trois patients en récurrence reçurent une radiothérapie pour deux qui obtinrent une RC et une chimiothérapie associée à une radiothérapie locale pour le troisième, ils sont en vie sans récurrence à 49, 39 et 31 mois après la RC. Sur les trois en RP, 2 avaient une maladie oculaire résiduelle et étaient en RC après traitement local et sont en vie à 44 et 38 mois, 1 décéda de maladie réfractaire à la radiothérapie et à la cytarabine.

La médiane de survie n'est pas atteinte après un suivi médian de 3,3 ans (médiane de survie projetée de 40 mois). La médiane de survie sans progression est de 16,65 mois. Les taux de survie globale et sans progression à 57 mois sont respectivement de 68,8 % et 34,3 %. 1 patient en RC présenta un iléus et refusa toute chimiothérapie ultérieure, il reçut une RET et actuellement présente une altération des fonctions supérieures. 4 patients sont en vie et libres de récurrence à 31, 53, 56 et 57 mois, sans traitement complémentaire.

67 cures furent délivrées (en moyenne 4,8 par patient, 1 à 6) sans décès relié au traitement. Mucite, toxicité rénale et hépatique étaient mineures et sans conséquence sur le déroulement du traitement. 33 cures de chimiothérapie étaient compliquées de neutropénie de grade 3 ou 4. 3 patients reçurent du G-CSF. 1 patient eut un iléus, 2 des crises comitiales, 1 une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales dans le groupe de l'étude pilote et la posologie des corticoïdes était revue par la suite. Les tests neurocognitifs étaient réalisés pour 7 patients, 2 eurent une détérioration sévère et des troubles moteurs après traitement, il s'agissait des deux patients les plus âgés de l'étude (67 et 69 ans) et un ayant préalablement eu des signes évocateurs d'AVC et des altérations de la substance blanche sous corticale en neuro-imagerie compatibles avec des accidents vasculaires cérébraux multiples. Sur les 5 autres, un eut une toxicité neurocognitive sévère, il était en RC après un cycle de MTV et reçut une RET suite à la survenue d'un iléus. Aucune corrélation ne fut observée entre les taux sanguins, la clairance du MTX et la neurotoxicité. Aucun des autres patients n'ayant pas eu d'évaluation neuropsychiatrique ne présentait de troubles neurocognitifs patents.

LCP 94 M3 et EORTC.

Dans notre étude de 32 patients adultes immunocompétents (pris en charge entre août 1994 et le 31 octobre 1999, avec clôture du recueil de données au 31 juillet 2000), l'âge médian était de 60 ans et le KPS médian de 60, 19,4 % avaient une atteinte oculaire initiale, un seul présentait des lymphoblastes dans le LCR. 31 patients ont débuté le protocole (1 étant décédé avant son instauration), 2 sont décédés au cours du traitement d'attaque. 13 patients ont reçu le traitement d'entretien entier, 11 obtiennent une réponse complète et 2 une réponse partielle (en RC après radiothérapie). 6 patients n'ont pu le mener à son terme. 9 patients ont reçu une radiothérapie cérébrale (prenant le globe oculaire dans sa totalité pour une) devant un échec thérapeutique, 5 obtiennent une RC, 2 une RP et 2 une MP. Une patiente en RC cérébrale récidivait sous la forme d'une atteinte radiculaire cervicale (C8), du trajet du V et du ganglion de Gasser gauches, une radiothérapie de la base du crâne permettait d'obtenir une RP.

Au moment de la clôture de l'étude 9 patients sont en vie sans récurrence à 42 +, 59 +, 69 +, 82 +, 85 +, 101 +, 117 +, 145 + et 294 + (dont une ayant reçu une radiothérapie). 3 sont en vie en cours de traitement, 1 à 252 + semaines d'une récurrence cérébrale, 1 à 253 + semaines d'une récurrence systémique, 1 à 40 + semaines d'une récurrence méningée. 1 patiente est perdue de vue à 144 + semaines suite à une récurrence cérébrale à 122 semaines. 3 patients décèdent d'affections intercurrentes, 1 patient en RC décède à 25 + semaines d'une embolie pulmonaire récidivante, un à 14 semaines d'une hémorragie intratumorale, 1 décède à 7 semaines (en MP) dans un contexte infectieux et suite à des troubles de la conscience inexplicables. 12 patients décèdent d'un échec thérapeutique au niveau cérébral à 2, 9, 10, 18, 36, 38, 49, 54, 77, 82 et 100 dont une avec atteinte méningée. 1 patiente décède à 2 semaines d'une progression tumorale et d'une toxicité hépatique de grade 4. 3 patients décèdent d'une extension systémique à 12, 75 et 94 semaines (dont la première avait aussi une récurrence cérébrale et la dernière après récurrence sous forme d'une neurolymphomatose).

La médiane de survie est de 82 semaines (soit 21 mois $\frac{1}{4}$), le taux de survie à un an de 47,7 % (IC 95 % : 29,9 à 65,5 %) et à deux ans de 37,9 % (IC 95 % : 19,2 % à 56,6 %).

Le seul patient ayant une atteinte du LCR est en vie sans récurrence. 6 patients ont présenté une atteinte oculaire initiale, chez 2 autres on observait des anomalies en cours de traitement qui restaient stables ou disparaissaient par la suite. Aucun ne décéda de cette atteinte, 3 sont en vie sans récurrence (dont les deux ayant leur maladie oculaire révélée en cours de traitement), 1 est perdue de vue en récurrence cérébrale (sans signe fonctionnel ophtalmologique), 3 sont décédés d'un échec au site cérébral et 1 d'une infection.

Les seuls éléments pronostiques de survie sont le délai d'arrêt de la corticothérapie avant de débiter la chimiothérapie, la dose de corticothérapie inférieure à 500 mg de méthyl prednisolone reçue avant la biopsie pour le sous groupe ayant reçu une corticothérapie pré-biopsique, et pour la totalité du groupe la possibilité de cesser toute corticothérapie avant la biopsie, la PCR inférieure à 5 mg /l dans le sang, le délai entre

l'apparition des signes neurologiques et le premier examen neuro radiologique de moins de 7 ou de 8 jours, la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque et la réponse complète ou la réponse complète ou partielle au traitement d'entretien.

La toxicité était différente au cours du traitement d'attaque et du traitement d'entretien :

Toxicité	Leucocytaire	Erythrocytaire	Plaquettaire	Digestive haute	Rénale	Hépatique
Au cours des 89 doses du traitement d'attaque	7 de grade 1 2 de grade 2 1 de grade 4	14 de grade 1 3 de grade 2	2 de grade 1 1 de grade 2 2 de grade 3	7 de grade 1 3 de grade 2 1 de grade 3	2 de grade 1 1 de grade 4	10 de grade 1 6 de grade 2 3 de grade 3 2 de grade 4 (dont 1 décès)
Au cours des 85 cures du traitement d'entretien	24 de grade 1 8 de grade 2	8 de grade 1 2 de grade 2 1 de grade 3 1 de grade 4 (transfusion de 2 culots globulaires)	3 de grade 1 (dont une embolie pulmonaire récidivante conduisant au décès) 1 de grade 3 1 de grade 4	Non enregistrée	Aucune toxicité rénale lors du traitement d'entretien	4 de grade 1 5 de grade 2 3 de grade 3

Globalement une toxicité de grade 3 ou 4 est observée pour les leucocytes dans 1 cure, les érythrocytes dans 1 cure (ayant motivé la transfusion de deux culots globulaires), plaquettaire dans 4 cures, digestive haute dans 1 cure (sur les 89 du traitement d'attaque), rénale dans une seule et hépatique dans 8 cures. Une infection survient dans 4 cas au cours du traitement d'attaque, 2 infections urinaires (sans toxicité leucocytaire), une infection urinaire au cours d'une leucotoxicité de grade 2 (suivie du décès de cause inexplicée). Au cours du traitement d'entretien, un choc toxi infectieux d'origine lymphangitique (toxicité leucocytaire de grade 0), une pneumopathie atypique (toxicité leucocytaire de grade 0, possible atteinte toxique), et une pneumopathie infectieuse au cours d'une toxicité leucocytaire de grade 1. Aucune toxicité hépatique n'a, à elle seule, entraîné le décès. Dans trois cas la toxicité a entraîné le report du traitement et parfois une modification de la stratégie thérapeutique, une perforation sigmoïdienne, un choc toxi-infectieux, une insuffisance rénale non oligurique résolutive, avec peut-être un effet défavorable sur la survie.

4 patients présentent une leucoaraïose et une atrophie cortico- sous corticale dont deux ont aussi une altération des fonctions supérieures (préalable au traitement dans un cas), 2 présentent une leucoaraïose sans atrophie. Suite à la radiothérapie un des trois patients survivant présente une leucoaraïose.

Chimiothérapie après rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Bien qu'une technique de rupture de la barrière hémato-encéphalique par du manithol ait déjà été utilisée au cours du traitement du LCP par le protocole DHAP (Mac Laughlin et al. , 1988, 299) une place à part est faite à un protocole original où la chimiothérapie est délivrée en partie par voie intra-artérielle précédée d'une rupture de la BHE par des solutés hyperosmolaires tels que le manithol, et principalement développée par le groupe de Neuwelt. Bien que son rôle et son intérêt soient discutés par beaucoup et avec une pugnacité rarement égalée pour certains, il semble que la différence technique et des résultats potentiellement à l'avenant justifient, à l'heure actuelle, cette séparation.

En 1986 Neuwelt et al. (333) rapportent leur expérience sur une série de 12 patients dont 5 n'ayant pas reçu de traitement antérieur, les résultats sont dignes de considération malgré la lourdeur du protocole :

- médication pré-opératoire par diazépam 10 mg per os
- anesthésie pré-opératoire et intubation
- majoration de la diurèse par du furosémide
- cathérisation des artères sélectionnées (carotides ou vertébrales)
- Cyclophosphamide 15 à 30 mg /kg en IV (10 mn avant la procédure de rupture de la BHE, temps nécessaire à l'activation hépatique du produit) à J 1 et J 2
- hyperventilation sous 100 % de FI O₂ durant 3 à 5 mn
- atropine, diazépam et pentothal
- perfusion de manithol 180 à 300 ml (durant 30 secondes)
- administration de 20 mCi de Glucoheptonate de Technétium 99 m, en IV (5 mn après la procédure

de RBHE)

- Méthotrexate 1 à 5 g en Intra artériel (sur 10 à 15 mn, à J 1 et J 2)
- Procarbazine 100 mg per os toutes les six heures durant 14 jours
- Leucovorine 20 mg per os toutes les six heures, débutée à la 36^{ème} heure et poursuivie durant 5

jours)

- Dexaméthasone 6 mg per os toutes les six heures pendant quatorze jours puis arrêt progressif sur sept jours.

La procédure se déroule sur deux jours consécutifs à 24 heures d'intervalle. Les expérimentations animales ayant montré une élévation dangereuse de la pression intra crânienne lors de la perfusion simultanée de plus d'une artère cérébrale, une seule artère est perfusée lors de chaque intervention (2 artères chaque mois, selon un roulement pré établi) parmi les deux carotides et une artère vertébrale (destinée commune aux deux vertébrales), chacune étant perfusée 8 fois en 12 mois. La perfusion initiale est réalisée au travers des artères irriguant la tumeur. Le mannitol est perfusé à 6 à 12 ml /seconde, établi pour permettre le reflux du produit de contraste dans la carotide externe ipsilatérale (ou l'artère vertébrale controlatérale) et adapté ultérieurement en fonction des données de la scintigraphie cérébrale, des examens de neuro- imagerie et des résultats cliniques. Il est délivré tous les 28 jours durant 12 mois consécutifs.

La série est composée de 12 patients (8 hommes et 4 femmes), 7 ont déjà reçu une radiothérapie de 10 à 60 grays et sont traités pour récurrence (dans les 5 ans) ou progression de la maladie. Parmi les 5 autres, un patient a préalablement reçu une chimiothérapie (méthotrexate, cyclophosphamide et procarbazine).

Le suivi médian est de 19 mois (12 à 48). La médiane de survie est de 18 mois.

Une RC est observée chez 9 patients dont 4 n'ayant pas eu de radiothérapie antérieure. 75 % des patients survivent avec un suivi moyen de 19 mois à partir du diagnostic. La toxicité neurologique est limitée à la survenue de crises comitiales (24 heures après la RBHE prouvée par étude isotopique l'EEG ne montrait pas d'activité épileptique) et de déficits neurologiques transitoires en rapport avec l'ouverture de la BHE. La toxicité non neurologique comportait une leucopénie transitoire survenant en moyenne 10 jours après le traitement, deux patients décédaient dans les 30 premiers jours suivant le traitement sans relation avec la procédure d'administration de la chimiothérapie (un dans un contexte de neutropénie fébrile et l'autre de l'évolution tumorale).

Les réponses durables ne sont observées qu'après plusieurs cycles et les résultats sont améliorés par les traitements de consolidation.

5 patients sont en vie 12 à 48 mois après le diagnostic initial, dont deux en rémission complète à 27 et 48 mois, un patient a présenté une métastase cutanée au site de la biopsie stéréotaxique, 2 patients eurent une récurrence et étaient traités par radiothérapie (1 développa un carcinome épidermoïde de la cavité buccale).

7 patients sont décédés, et l'autopsie fut réalisée dans 4 cas. Chez trois patients elle montrait une infiltration diffuse à travers le cerveau et le tronc cérébral, dont un avait un TDM juste avant le décès sans signe de présence tumorale, un autre avait une zone de démyélinisation et de gliose dans la zone de la tumeur initiale, et le troisième, décédé de cause inconnue, avait des îlots tumoraux microscopiques associés à une nécrose et une gliose localisée, les deux derniers patients présentaient une démyélinisation périventriculaire sans signes de leucoencéphalopathie nécrosante chez aucun des quatre.

Les auteurs complètent leur précédent rapport en 1991 (Neuwelt et al. , 334) et rapportent une survie prolongée et une préservation des fonctions cognitives. 30 patients ont été traités par le protocole de RBHE osmotique. 13 patients composant le groupe 1, présentaient une récurrence ou une progression de la maladie après radiothérapie crânienne délivrée 1 à 9 mois avant leur admission (âge moyen 42,5 ans, 30,8 % de femmes) et 17 le groupe 2 (âge moyen 53,7 ans , 41,2 % de femmes) n'avaient encore reçu aucun traitement et ne reçurent de radiothérapie crânienne qu'en cas d'échec de la chimiothérapie. Le LCR présentait des cellules malignes dans 3 cas sur 10 testés du groupe 1 et 5 sur 12 du groupe 2. Les patients présentant un effet de masse significatif, une infection systémique ou un médicament potentiellement neurotoxique ne reçurent pas ce traitement tant que durait cet état. Quelques modifications étaient apportées au protocole, le cyclophosphamide était administré à 15 mg /kg, le Méthotrexate à 2,5 g et perfusé en 15 à 20 mn 5 mn après l'injection de mannitol, la procarbazine (100 mg /j) et la dexaméthasone (24 mg /j) per os de J 3 à J 16. Les patients présentant une cytopénie prolongée eurent une réduction de 50 % de la dose de procarbazine passant à 100 mg /j de J3 à J 9 et / ou réduction de la dose de cyclophosphamide à 11,25 mg /kg. j.

L'évaluation neuro psychologique était réalisée par une batterie extensive de tests, 29 patients étaient évalués avant traitement et 1 eut une première évaluation 4 mois après l'initiation du traitement. Les tests étaient réalisés après le traitement et annuellement par la suite (tous les patients rapportés ont au moins un an de suivi au-delà de la fin du traitement et leur dernière évaluation est prise en compte). Sont explorées les capacités intellectuelles de mémoire, de perceptions visuelles, de concentration, de dextérité, de force

musculaire, et étudiées par les tests suivants : WAIS -R, WMS et WMS-R, TMT parties 1 et 2, RAVLT, CVLT, CFT, TAP et GRIP. Un index résumé de score et un score établi à partir des scores moyens de chaque test. Les scores dans un écart de moins une déviation standard de la moyenne étaient considérés comme normaux, une altération cognitive mineure ou modérée en cas de valeur en dessous de la moyenne entre 1 et 2 déviations standards.

Les caractéristiques d'une série historique de 208 patients atteints de LCP étaient rassemblées de 15 séries publiées.

Le TDM n'était pas obtenu pour deux des treize patients du groupe 1 (arrêt de traitement et décès de septicémie), 11 patients de ce groupe étaient évaluables, 6 en RC (55 %), 5 en RP (45 %), la médiane de survie du groupe 1 est de 17,8 mois avec un suivi médian de 4 à 61 mois. La progression tumorale est la cause du décès pour 7 d'entre eux (2 RC et 5 RP), 3 patients décédèrent d'une autre cause (choc septique, radionécrose, rupture d'un pseudo-anévrisme de la carotide interne durant l'angiographie diagnostique). L'autopsie, réalisée chez deux de ces patients ne retrouvait pas de signe de tumeur. 1 patient reste en vie à la fin de l'étude en RC (le seul du groupe à avoir reçu une radiothérapie localisée sur la tumeur, les autres ayant bénéficié d'une RET). Les comparaisons des courbes de survie des patients de ce groupe et de ceux rassemblés dans la littérature ne sont pas différentes.

Dans le groupe 2, 16 patients étaient évaluables, 1 étant décédé d'une septicémie deux semaines après le traitement sans avoir eu de TDM. Des 16 ayant une réponse au traitement, 13 (81 %) une RC et 3 (19 %) une RP, 10 rechutèrent (7 après RC et 3 après RP), 9 d'entre eux reçurent un nouveau traitement identique et 4 sont en vie sans récurrence. 9 patients sont survivants dans le groupe 2 sans récurrence avec un suivi de 4 à 98 mois, 5 avec le seul traitement initial et 4 avec le traitement initial et de sauvetage. Il y eu 7 décès dont 6 de progression de la maladie et 1 de septicémie, la médiane de survie est de 17,8 mois dans le groupe 1 et de 44,5 mois dans le groupe 2 (15 à 98 mois). La comparaison des courbes de survie est en faveur du groupe 2 de manière statistiquement significative, de même que celle avec le groupe historique (comportant des patients traités par radiothérapie et éventuellement chimiothérapie).

Les facteurs pronostiques sont l'âge ($p = 0,015$), l'index de Karnofsky, les caractéristiques de la tumeur (lésions multiples, profondes), la localisation sus ou sous tentorielle, le traitement chirurgical antérieur, la radiothérapie préalable à plus de 40 grays, la chimiothérapie. En analyse multivariée le seul facteur pronostique est l'index de Karnofsky avec un pronostic meilleur pour les patient dont l'index est le plus élevé.

Sur 471 procédures aucun patient ne décéda dans la première semaine, il y eu trois décès dans les trente jours considérés dûs au traitement (2 septicémies et une progression tumorale). L'effet secondaire neurologique le plus fréquent était une activité épileptique survenant dans 7 % des procédures et chez 47 % des patients, la plupart de type focale motrice survenant alors que le patient est sous anesthésie générale et se résolvant en 10 à 15 secondes sans séquelles neurologiques. Leur incidence était plus élevée après RBHE que durant la perfusion intra artérielle de MTX et diminuait dans les 24 heures suivant la procédure, aucun patient n'eut de crise incontrôlable. 2 patients eurent des signes d'infarctus cérébral (6,7 % des patients et 0,7 % des procédures) qui pouvait être attribués à la procédure angiographique ou à la RBHE. Le TDM montra des signes évocateurs d'AVC mais il n'y avait pas de signe clinique. 3 patients eurent un épisode prolongé d'obnubilation durant plusieurs jours attribués à une élévation transitoire de la pression intracrânienne. 2 patients ont retrouvé leurs fonctions neurologiques et le troisième sous traitement par lithium au moment de la procédure est en voie de récupération.

De nombreuses complications non neurologiques sont communes aux chimiothérapies sans intervention du mode de délivrance. La plus fréquente était la survenue d'un épisode fébrile chez un patient granulopénique survenant après 31 procédures (6,6 %), il y eut 5 septicémie conduisant à deux décès. La thrombose veineuse survenait chez 6 patients dont 2 développèrent une embolie pulmonaire se résolvant sous traitement. Aucun patient n'eut de toxicité oculaire mais plusieurs eurent des modifications de la pigmentation rétinienne (toxicité sub-clinique potentielle).

L'évaluation neuropsychique réalisée chez 12 patients survivants sans récurrence et ayant reçu un protocole complet. Le groupe de patients n'ayant pas reçu de radiothérapie était le plus complet tandis que l'autre groupe comportait moins de patients du fait d'abandon. Sur les 7 patients n'ayant pas reçu de radiothérapie crânienne 6 montraient une évolution stable ou améliorée par rapport à leur état préexistant et qui étaient proche de la moyenne avec un suivi de 1 à 7 ans. Le seul patient s'étant dégradé débutait un traitement par neuroleptiques après les traitements initiaux et présenta un état d'obnubilation prolongée après une cure.

Dans le groupe ayant reçu une radiothérapie crânienne la plupart des patients maintiennent des résultats moyens aux tests, cependant un patient se détériora, l'autopsie montra une radionécrose sans récurrence tumorale, un autre patient reçu une radiothérapie après récurrence en cours de traitement par RBHE, se

détériora en dessous des limites inférieures de la fourchette normale, le suivi ne relève pas de récurrence tumorale. Les autres patients obtiennent des résultats stables sur les deux à trois ans de suivi.

Crossen et al. (1992, 116) étudient l'évolution des capacités neurocognitives de 8 patients traités par le protocole établi à l'OHSU sans radiothérapie et survivant en RC au-delà de 1 an. Les périodes de suivi vont de 1 à 7 ans, les tests sont réalisés chaque année. 8 patients provenant d'une série de 32 traités consécutivement, les âges à la prise en charge allaient de 37 à 69 ans (moyenne 55,6), l'index de Karnofsky de 70 à 100 (moyenne 88,75, médiane 90). Les tests utilisent les patients comme leurs propres contrôles, les données initiales étaient colligées dans les 24 à 48 heures précédant la première RBHE pour 7 patients et quatre mois après pour un. Les tests utilisés étudiaient de manière approfondie les fonctions cognitives incluant l'habileté intellectuelle, la mémoire, les perceptions visuelles, la concentration, la dextérité et la force (WAIS-R, WMS et WMS-R, TMT parties 1 et 2, RAVLT, CVLT, CFT, TAP et GRIP), une batterie plus large de tests était utilisée après 1987 pour augmenter la sensibilité de détection. Les données des patients étaient établies et traitées sous forme de z-score à partir des valeurs moyennes des populations de mêmes âges.

Les altérations initiales portaient plus fréquemment sur la mémoire à court terme et à un degré moindre sur les autres éléments mnésiques, les mesures de la dextérité et de la force musculaire étaient aussi souvent perturbées. Les auteurs concluent en l'absence de détérioration cognitive même mineures caractéristiques de démence. Le QI tend à rester stable ainsi que les tests de performance aux apprentissages, le score de mémoire et d'autres variables neuro-comportementales. L'indice global de performance révèle une amélioration ou une stabilisation, un seul patient présentera une altération des tests de mémoire qui restent cependant très proches des performances moyennes du groupe d'âge. Les variations observées dans le groupe correspondent à celles attendues dans un échantillon de population de mêmes âges et en bonne santé, contrôlé à intervalle de 1 an.

Dahlborg et al. (1996, 120) actualisent les données, l'étude portant alors sur 58 patients (38 homme et 20 femmes). 19 patients en échec thérapeutique (progression ou récurrence) après radiothérapie (et éventuelle chimiothérapie) constituent le groupe 1, 31,6 % de femmes, âge moyen 46,0 ans, index de Karnofsky moyen 74,7, 84,2 % avaient reçu plus de 40 grays et 42,1 % une chimiothérapie. Le groupe 2 était constitué de 39 patients sans traitement antérieur, l'âge médian y était de 52,3 ans (5 à 71), 34 % avaient plus de 60 ans, l'index de Karnofsky moyen de 80,8, médian de 80 (40 à 100), et les patients avaient une évaluation neuropsychologique lors de la prise en charge initiale, 48,7 % avaient des lésions multiples, 7 avaient une atteinte lymphomateuse oculaire associée.

La corticothérapie était arrêtée deux semaines avant le TDM de contrôle. La réponse de 4 patients ne pouvait être évaluée. Tous les patients sauf cinq eurent la batterie de tests neuropsychologiques initiaux, un patient était évalué quatre mois après le début du traitement et l'état de cinq ne permettait pas de réaliser les tests. Les évaluations étaient répétées en fin de traitement puis tous les ans. Tous les patients rapportés avaient un recul minimum d'un an. Trois patients en RC refusaient les tests de suivi (23, 47 et 70 ans, index de Karnofsky à 100). Les résultats aux tests étaient convertis en z-score de façon à pouvoir comparer les résultats d'exploration de chaque fonction entre eux, l'index résumé était calculé comme la moyenne des autres z-scores. Un z-score entre la moyenne et un écart-type en dessous représente une fonction normale, entre -1 et -2 écart-types la fonction est modérément altérée, moyennement altérée entre -2 et -3, et altérée de façon sévère en deçà de -3 écart-types. Ces guides interprétatifs étant en accord avec les recherches cliniques et neuro-pharmacologiques actuelles.

Les groupes 1 et 2 ne différaient pas significativement en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'index de Karnofsky initial.

15 patients sur 19 du groupe 1 et 35 /39 du groupe 2 étaient évaluables pour la réponse tumorale, dans le groupe 1 7 /15 avaient une RC et 7 une RP, dans le groupe 2 les chiffres étaient respectivement 29 et 5 (différence statistiquement significative entre le nombre de patients en RC, $p < 0,0119$). La réponse considérée était la meilleure obtenue au cours des 12 mois de traitement, généralement au cours des 3 à 6 premiers mois de traitement.

2 patients du groupe 1 sont actuellement en vie sans récurrence, les 5 autres ayant obtenu une RC sont décédés dont 3 sans récurrence (1 d'une radionécrose, 1 de la rupture d'un pseudo- anévrisme) 1 eut une récurrence oculaire et reçut une chimiothérapie systémique et la récurrence cérébrale du dernier ne fut pas traitée, les 7 en RP eurent par la suite une reprise évolutive de la maladie les conduisant au décès sans traitement.

Sur 29 patients du groupe 2 ayant obtenu une RC, 18 restent sans récurrence (17 sont en vie et 1 est décédé de septicémie), 11 récidivèrent (2 ne reçoivent pas de traitement et décèdent, 1 reçoit une nouvelle chimiothérapie identique et reste en vie, 4 reçoivent une radiothérapie cérébrale un seul est en vie).

La médiane de survie du groupe 1 à partir de la première chimiothérapie est de 8,5 mois et de 40 mois pour le groupe 2 ($p < 0,002$), la tendance est similaire avec la survie calculée à partir du diagnostic, cependant la médiane de survie du groupe 1 est alors de 16 mois (moins de la moitié de celle du groupe 2) et la différence entre les deux groupes n'atteint plus le seuil de significativité statistique ($p = 0,06$).

Des 7 patients ayant un LIO, 6 étaient évalués 2 patients du groupe 1 (1 RC et 1 RP) et 4 du groupe 2 (3 RC et 1 MP) et un seul reste en vie et était dans le groupe 2.

Les caractéristiques évaluées en analyse multivariée étaient l'index de Karnofsky, le sexe, la multiplicité et les sites des lésions, une éventuelle chimiothérapie avant radiothérapie. Les seuls facteurs de survie considérés comme indépendants et de plus mauvais pronostic étaient le KPS bas ($p < 0,00117$), le sexe mâle ($p < 0,0083$) et la radiothérapie préalable ($p < 0,0358$).

Sur 911 procédures de RBHE réalisées. Aucun décès durant la procédure ou après dans un délai de 1 semaine n'est survenu, 7 patients décédèrent dans les trente jours (sur 58 patients dans la série soit 12 %), 5 eurent une infection (4 une septicémie dans un contexte de neutropénie et 1 d'une pneumopathie virale). Il n'y a plus eu de décès en rapport avec une septicémie depuis 1990. Et depuis l'introduction du G-CSF l'incidence de la fièvre neutropénique a diminué de façon importante. Deux des décès précoces étaient dus à la progression tumorale elle-même. En dehors des complications neurologiques ont été observées des blessures artérielles dans 1 % des procédures (12 % des patients), manifestation en rapport avec celles-ci, d'autres par contre semble indépendants tels que les fièvres granulopéniques dans 4 % des procédures (43 % des patients) avec ou sans septicémie, les cystites hémorragiques (0,22 % et 3,4 % respectivement), la toxicité rénale (0,11 % et 1,7 %) et oculaire (0,77 % et 12,1 %). Ont aussi été observées des thromboses veineuses profondes (1,43 % et 20,70 %) (12 patients, dont 2 eurent une embolie pulmonaire, eurent par la suite un traitement anticoagulant arrêté uniquement pour la procédure). La toxicité oculaire sub-clinique sous la forme de modifications de la pigmentation rétinienne était observée chez un patient sans perte visuelle clinique et n'imposant pas l'arrêt de la RBHE.

La seule complication neurologique est la comitialité survenant chez 41 % des patients et 4 % des procédures, ces crises sont habituellement motrices focales, surviennent durant la procédure elle-même et n'entraînent pas de séquelle. 3 patients eurent une obnubilation après la RBHE qui dura plus de 24 heures. Un patient, sous lithothérapie pour maladie maniaco-dépressive, resta obnubilé pendant sept jours après une RBHE et eu un retour progressif et complet à la normale, après arrêt du lithium le patient bénéficia de 16 procédures de RBHE sans obnubilation prolongée. 5 % des patients (0,33 % des procédures) ont présenté un AVC, et 1,7 % (0,11 %) un hygrome sous-dural. Les patients enrôlés et ayant obtenus un RC bénéficièrent d'examens neuropsychologiques, avec un suivi sur au plus 7 ans. Aucun des 15 patients ayant reçu la chimiothérapie RBHE seule n'a de déclin global des fonctions cognitives, un patient ayant rechuté 3 ans après la procédure souffrit d'un déclin temporaire de ses z-scores et retrouva son état initial après nouvelle RC après chimiothérapie et RBHE. En dépit d'un suivi plus limité trois patients sur les 8 traités par radiothérapie (2 du groupe 1 et 1 du groupe 2 traité par radiothérapie lors de la rechute) eurent un déclin cognitif avec des z-scores résumés de 0,86, 0,91 et 1,07. Cette amélioration des z-scores est vue chez tous les patients quel que soit leur âge y compris au-delà de 60 ans.

Un plateau dans les courbes de survie suggère que le LCP pourrait être guéri avec la chimiothérapie avec RBHE sans radiothérapie sans séquelles neuropsychologiques.

La toxicité de la procédure peut être plus particulièrement étudiée à partir de la publication de Doolittle et al. (2000, 153) rapportant une étude multicentrique de protocoles de chimiothérapies délivrées après rupture osmotique de la BHE à des patients souffrant de plusieurs types de tumeurs, se déroulant de mars 1994 à novembre 1997, regroupant 5 universités, 221 patients (53 ayant un LCP) et 2464 procédures de RBHE. La chimiothérapie était délivrée en intra-artérielle sans RBHE en cas de signe d'effet de masse trop important ou d'obstruction des voies d'écoulement du LCR. La chimiothérapie des LCP comportait :

- Méthotrexate 2,5 g /m à J 1 et J 2 en intra-artériel
- Cyclophosphamide 500 mg /m² en IV à J 1 et J 2
- Etoposide 150 mg /m² en IV à J 1 et J 2, en 1996 l'etoposide est remplacé par le phosphate

d'etoposide

- le G-CSF à 5 µg /kg est utilisé de J 3 à J 9 jusqu'à un taux de neutrophiles de plus de 1 000 / mm³
- la Leucovorine est débutée 36 heures après le MTX à raison de 80 mg en IV puis 50 mg IV ou per os toutes les six heures jusqu'à un total de 20 doses (les urines sont alcalinisées tel que leur pH soit > 6,5)

Un TDM avec contraste permet d'apprécier le degré de rupture de la barrière hémato-encéphalique en la qualifiant de : nul, moyen, bon et excellent. Il était qualifié de bon ou excellent dans 52,8 % des procédures réalisées à l'OHSU et 59,1 % dans les autres centres.

121 patients étaient suivis à l'OHSU (42 LCP) et 100 dans les autres centres (14 LCP).

Les taux de réponse sont donnés respectivement pour les patients traités à l'OHSU et dans les autres centres, 69 % et 93 % étaient en RC, 16,6 % et 25 % en RP, 12 % et 0 % en MS, et 7 % et 0 % non évaluables, soit globalement 71,5 % de RC, 14 % de RP, 9 % de MS et 5,4 % de non évaluables.

Les complications sont données pour tous les patients et quels que soient les types tumoraux : 5 % et 5 % des patients ont une rupture sous intimale asymptomatique durant la cathétérisation, 4 (0,18 %) ont un engagement cérébral dans les 48 heures du traitement dont 3 décèdent (1 avec RBHE et 2 sans) . La toxicité rénale est observée dans respectivement 1,7 % et 2 %, les embolies pulmonaires dans 2,5 et 3 %, les thromboses veineuses profondes dans 18,2 et 11 %, les arythmies cardiaques dans 4,1 et 5 %, une obnubilation à 48 heures dans 2,5 et 9 % et un AVC dans 1,7 % et 1 %. Un patient a présenté une myélite cervicale avec quadriplégie à la 48 ème heure après la perfusion d'une artère vertébrale. Le décès dans les 48 premières heures suivant le traitement survenait à l'OHSU dans 2 /156 et 0 /104 dans les autres centres procédures sans RBHE et respectivement 1 /1237 et 0 /967 après RBHE, entre 48 heures et 30 jours les chiffres sont respectivement de 3 /156, 3 /104, 0 /1237 et 7 /967. Un déficit neurologique transitoire était observé particulièrement en cas de rupture qualifiée d'excellente, il était habituellement résolutif en 48 heures.

Les complications sont observées dans sensiblement les mêmes pourcentages au centre référent et dans les centres associés à l'étude, ce qui va dans le sens d'une généralisation potentielle de la méthode Par ailleurs on peut accepter l'approximation que les complications surviennent à des fréquences identiques quelle que soit la tumeur traitée (cela reste discutables pour les complications neurologiques telles que l'œdème cérébral et engagement du fait du rôle possible d'altérations locales différentes d'une tumeur à l'autre, mais l'est probablement moins pour les autres complications).

Mac Allister et al. (2000, 295) comparent deux protocoles étudiés chez 74 sans lymphome systémique ni radiothérapie antérieure.

Le premier (59 % des patients) est utilisé de 1982 à 1993 :

- Méthotrexate 2,5 g /m² en intra artériel à J 1 et J 2
- Etoposide ou cyclophosphamide en IV 15 mg /kg à J 1 et J 2
- Procarbazine 100 mg /j per os de J 3 à J 16.

Le second (41 % des patients) de 1993 à 1998 :

- Méthotrexate 2,5 g /m² en intra artériel à J 1 et J 2
- Phosphate d'étoposide IV ou intra artériel 150 mg /m², administré juste avant ou après le MTX, à J 1 et J 2
- Cyclophosphamide 500 mg /m² à J 1 et J 2
- G-CSF en sous cutané 5 µg /kg de J 3 à J 9.

Dans les deux groupes, la sauvegarde par leucovorine était débutée dès la 36 ème heure suivant la première dose de MTX, à raison de 80 mg en IV suivi de 50 mg per os ou IV toutes les 6 heures à un total de 20 doses pour les adultes et 50 mg en IV suivi de 25 mg IV ou per os toutes les six heures pendant 7 jours pour les enfants. La dexaméthasone était administrée à la dose de 6 mg en IV ou per os toutes les six heures après le deuxième jour de RBHE et durant 7 jours puis progressivement réduite lorsque possible. Le phénobarbital était donné systématiquement en dehors de tout traitement anticonvulsivant à raison de 90 mg avant chaque RBHE séparées de 24 heures. Les cures étaient répétées toutes les 4 semaines durant 1 an (12 cures) en l'absence de progression tumorale.

En cas d'atteinte du vitré, la plupart des patients recevaient un traitement par méthotrexate intra oculaire à raison de 400 µg deux fois par semaine jusqu'à clarification du vitré durant 1 mois puis chaque mois (Fishburn et al. 1997, 180).

L'évaluation neuropsychologique comportait de nombreux tests explorant les capacités intellectuelles globales, les fonctions mnésiques globales, la mémoire rétrograde, l'attention et la concentration, la mémoire visuelle, la motricité visuelle, les capacités visuelles de construction, l'apprentissage verbal et la mémoire, l'attention, l'adaptation mentale, la motricité fine, la force motrice, le fonctionnement cognitif global, les performances étaient converties en z-scores établis à partir des résultats d'une population normale de caractéristiques similaires.

49 % des patients ont moins de 60 ans, 53 % sont des hommes, 62 % ont un indice de Karnofsky de 70 ou plus. 15 % ont une atteinte oculaire, 31 % en sont dépourvus et pour 54 % cette donnée n'est pas connue.

Dans le LCR, 5 % ont des cellules malignes, 4 % ont des cellules suspectes, 31 % n'ont ni l'un ni l'autre et 59 % n'ont pas de résultats documentés. 20 % ont antérieurement reçu une chimiothérapie.

1093 procédures étaient débutées et 1074 (98,3 %) menées à leur terme, 0,91 % étant converties en injection intra artérielle sans RBHE pour des raisons techniques et 0,8 % étaient avortées.

Le taux de réponse complète est de 65 % (78 % en cas de KPS de plus de 70 et 42 % en cas de KPS de 70 et

moins, $p = 0,0020$), 69 % en l'absence de chimiothérapie antérieure et seulement 33 % en ce cas ($p = 0,034$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'âge, le sexe, le protocole, l'atteinte oculaire ou du LCR. 19 % des patients obtenaient une RP et 16 % restaient en MS ou avaient une maladie progressive.

La médiane de survie globale est de 40,7 mois, celle des patients de moins de 60 ans était de 85,8 mois et de 16,3 mois pour ceux ayant 60 ans ou plus ($p = 0,016$), de 73,1 mois pour ceux ayant un KPS supérieur à 70 et de 11,7 mois pour ceux dont il est de 70 et moins ($p = 0,0021$). La médiane de survie est de 82,9 mois en cas de RC, de 13,9 mois en cas de RP et de 6,8 mois pour les autres réponses ($p < 0,0001$). Les patients obtenant une RC en moins de trois mois de traitement ont une médiane de survie de 85,8 mois, celle des autres patients est de 24,4 mois ($p = 0,0034$). Le sexe, le protocole, la chimiothérapie antérieure, l'atteinte oculaire ou du LCR n'apportent pas de différence de survie ($p > 0,10$). En analyse multivariée, l'âge, le KPS et la meilleure réponse contribuent à la survie.

Pour les patients ayant obtenu une RC le taux de survie sans récurrence à 2 ans est de 48 %, l'âge montrant une différence significative avec une médiane de survie sans récurrence de 77,4 mois pour les patients de moins de 60 ans et de 18 mois pour ceux de 60 ans et plus ($p = 0,014$).

Après RC 35 % des patients ont une rechute, 13 patients ayant obtenu une RC survivent à 5 ans et 11 restent en RC. 28 % reçurent une radiothérapie crânienne, 19 % étaient en vie 4 ans après la radiothérapie et 2 reçurent une chimiothérapie additionnelle après radiothérapie (MTX avec RBHE). Sur 38 patients en récurrence après RC, 36 ont des sites connus : 6 (17 %) avaient une rechute systémique (2 ayant une récurrence simultanée au SNC), 30 avaient une récurrence au SNC dont certains à plus d'un site, 28 dans le parenchyme cérébral, 5 dans le LCR et 1 dans la moëlle épinière.

Parmi les 74 patients (1074 procédures), 7 présentèrent une obnubilation ou un déficit neurologique réversibles de plus de 48 heures (1,0 % des procédures), généralement associés à une RBHE qualifiée d'excellente ou bonne, 8 patients une blessure artérielle extracrânienne asymptomatique (0,9 % des procédures), 5 un AVC (3 en RC survécurent 79,7, 90,2 et 136,1 mois, 1 eut un AVC radiologique sans signe clinique et un patient diabétique eut un AVC du tronc cérébral lieu de localisation de sa tumeur et le traitement fut arrêté), 1 eut un état de mal épileptique (0,1 % des procédures), et une épilepsie cédant sous barbituriques et sans séquelles permanentes fut observée dans 8 %, un engagement cérébral dans 0,1 % (1 patient qui reste en vie à 72,8 mois avec un KPS à 100). Il n'y eut aucun décès dans les 48 premières heures suivant la procédure et 4 patients décédèrent dans les 30 jours, tous d'une infection dont trois avant l'usage du G-CSF.

Les complications consistaient en une fièvre neutropénique dans 3,6 % des procédures (21 patients, 28 %), une thrombose veineuse profonde dans 1,8 % (17, 23 %), le recours à des transfusions plaquettaires ou d'hématies dans 1,6 % (14, 19 %), une pneumonie dans 1,3 % (3, 4 %), une septicémie (non granulopénique) dans 0,8 % (9, 12 %), un trouble du rythme cardiaque dans 0,3 %, une embolie pulmonaire dans 0,3 % (2, 3 %), une thrombose de l'artère fémorale dans 0,2 % (1, 1 %), un arrêt respiratoire dans 0,1 %, un pneumothorax dans 0,1 %, une déchirure urétrale avec saignement dans 0,1 %, une blessure de l'artère fémorale dans 0,1 %, un saignement gastro-intestinal dans 0, une réduction de doses dans 7 cas. Les complications tardives étaient orthopédiques dans 8 cas (11 %), ophtalmologiques avec une baisse d'acuité visuelle supérieure à 50 % dans 12 cas (16 %) (cataracte, dégénérescence maculaire), un infarctus myocardique dans 1 cas (1 %), et une démence dans 0.

Sur 36 patients en RC (après RBHE) après 1 an, 5 rechutaient avant l'évaluation neuropsychologique, 8 n'avaient pas eu d'évaluation avant traitement (aucun ne montrait de déficit neuro psychologique post-thérapeutique). 23 patients étaient testés avant et après traitement, avec un intervalle moyen de 16,5 mois depuis le diagnostic (minimum de 10 mois), les 23 montrèrent une amélioration du z-score de base de 1 à 2 déviations standards pour 5 patients, de 2 à 3 pour 3. Tous les tests montrèrent des z-scores globaux stables ou améliorés de façon statistiquement significative. 7 patients montrèrent des z-scores diminués de -1 ou plus, en tout 10 modifications négatives dont 5 portant sur les fonctions motrices (4 patients ne montrant pas de déficit cognitif) et 2 autres montraient une diminution sur certains tests cognitifs mais le degré de signification des autres tests restait dans les limites de la normale.

Chimiothérapie d'intensification avec transplantation de moëlle osseuse autologue.

Philip et al. (1995, 362) démontraient l'efficacité du traitement avec transplantation de moëlle osseuse dans le LNH systémique. Il n'y a pas encore, à notre connaissance, d'étude publiée s'intéressant à ce traitement du LCP, cependant Alvarnas et al. (1995, 13) publiaient leurs résultats dans le traitement des métastases neurologiques du LMNH. 9 patients (5 avec atteinte initiale et 4 lors de la récurrence) recevaient du

Méthotrexate ou de la Cytarabine en intrathécal, 7 recevaient une RET de 24 grays et 2 une irradiation crânio-spinale à 30 grays (et un recevait une surimpression de 12 grays). Au moment de la transplantation 7 étaient en RC et deux avaient une maladie persistante au SNC. Tous reçurent une chimiothérapie composée de 15 mg/kg de BCNU, 60 mg/kg de VP 16 et 100 mg/kg de cyclophosphamide associée au G-CSF. 5 reçurent une transplantation de moëlle osseuse et 4 de cellules souches du sang périphériques. Un traitement de consolidation était délivré par la suite à certains patients. 3 patients décédèrent de récurrence de la maladie à 1, 4 et 5 mois de la greffe, 1 de maladie veino-occlusive du foie. 5 sont en vie et sans récurrence entre 8 et 84 mois. La courbe de survie est comparable à celle des patients sans atteinte du SNC. La qualité de survie est excellente. Deux patients présentent une leucoaraïose sans signes cliniques de leucoencéphalopathie.

Khalfallah et al. (1996, 249) rapportent un cas de patient en rechute de LCP survenue trois ans après un traitement par radiothérapie (RET de 30 grays et surimpression de 10 grays sur le lit tumoral) et MTX intrathécal. Le patient recevait alors trois cures de DIAME (Dexaméthasone 40 mg/j de J 1 à J 4, Ifosfamide 1,5 g/m² de J 1 à J 5, Cytarabine 2 g/m² à J 1, Méthotrexate 3 g/m² de J 1 à J 3) associées à deux injections intrathécales de Méthotrexate et de Cytarabine. Le patient était en RP après la première cure. Le prélèvement de moëlle osseuse eut lieu après la troisième cure de chimiothérapie. Deux semaines après le patient recevait une association de BCNU (400 mg/m² à J - 8) Etoposide, (200 mg/m² de J-7 à J - 4), Cytarabine (2 g/m² de J - 7 à J - 4), Melphalan (140 g/m² à J - 3) et Dexaméthasone 20 mg/m² de J - 7 à J - 4), suivi de la transplantation de moëlle autologue. 6 semaines après la transplantation, les lésions avaient disparu et le patient recevait une RET de 14 grays suite à laquelle il restait en RC.

Observations sur les traitements.

L'évaluation d'un traitement doit tenir compte de son efficacité à court et moyen (voire long) terme, de sa tolérance par les patients, mais aussi de la qualité de vie ultérieure et des séquelles à moyenne et longue échéance. La comparaison des différents traitements reste un exercice délicat et d'une fiabilité toute relative, il devrait être tenu compte de tous les facteurs en jeu et en particulier des facteurs pronostiques mis en évidence et des caractéristiques correspondantes de la série étudiée. Les auteurs publient parfois des séries comportant des patients atteints de LCP et d'autres atteints de métastases cérébrales de lymphomes systémiques, d'autres associent des patients « naïfs » et des patients en échec thérapeutique d'un premier traitement, or le pronostic des seconds est bien plus mauvais que celui des premiers et les critères d'efficacité thérapeutique semblent plus mauvais. De plus les données ne sont pas toutes disponibles dans chaque étude et surtout ne sont pas homogènes entre celles-ci. Si les traitements de première ligne sont généralement identiques dans une même série (hormis dans certains cas en ce qui concerne les doses), les traitements de seconde ligne sont très variables au sein d'une même série alors qu'ils participent le plus souvent à la survie des patients. Les comparaisons doivent faire abstraction de ces différences. Les séries provenant de centres différents rapportent des patients aux caractéristiques inhomogènes et ne sont donc pas strictement comparables entre elles. Enfin les effectifs sont généralement faibles, le plus souvent voisins ou inférieurs à 30 patients. Tous ces biais potentiels expliquent que nous ayons choisi une présentation exhaustive des séries publiées. Cependant nous allons essayer, avec les données disponibles, de retrouver quelques grandes lignes pouvant être utiles à l'adaptation thérapeutique en fonction des caractéristiques des patients, et surtout à l'élaboration de protocoles thérapeutiques futurs. Si l'efficacité thérapeutique (représentée par la médiane de survie) est le critère principal à envisager et dépend en partie de la toxicité à court terme, il est aussi nécessaire de tenir compte de la qualité de vie des patients, dépendant de la toxicité à long terme du traitement et des séquelles de la maladie, ces deux éléments étant parfois difficiles à distinguer.

Efficacité et complications thérapeutiques.

L'étude de Nelson et al. (1992, 331) sur la radiothérapie rapporte une des plus faibles médianes de survie des protocoles présentés avec 11,6 mois. Les études présentées semblent confirmer la supériorité de l'association chimio- et radiothérapie sur cette dernière seule. C'est le cas de celle de Socié et al. (1990, 419) qui dans une étude multicentrique rassemblant 35 patients (groupe et traitements hétérogènes) rapportent une augmentation de la survie sans récurrence avec le traitement combiné comparé à la radiothérapie, mais la différence n'atteint pas la signification statistique. Fine et Mayer (1993, 178) ainsi que Miller et al. (1994, 317) rapportent, une amélioration de la survie médiane, celle-ci passant (pour les premiers) de 16 mois avec la radiothérapie seule, à 29 mois avec le traitement combiné. Pollack et al. (1989, 371) trouvaient aussi un impact favorable de l'association chimio-radiothérapie sur la radiothérapie avec des taux de survie respectifs à 1 et 2 ans de 89 % et 78 % contre 60 % et 40 % (p<0,002). Parmi les protocoles exposés c'est le cas de

celui de Michalsky et al. (1990, 315) pour qui l'association à une chimiothérapie permet d'augmenter la durée de survie (sans diminuer le nombre de récives, mais cette dernière était indiquée en cas de cellules lymphomateuses dans le LCR), de celui de De Angelis et al. (1992, 128) qui comparent leur groupe à un autre « historique » de patients antérieurement traités par la seule radiothérapie dans leur centre avec des médianes de survie respectives de 41 et 10 mois, (les âges médians respectifs étaient de 58 et 63 ans), ainsi que celui de Chamberlain et al. (1990, 86). Cependant la chimiothérapie n'apporte aucun bénéfice dans l'étude de Nelson et al. (1992, 331), celle-ci étant donnée en cas d'échec de la radiothérapie (et avec des protocoles hétérogènes mais où le type CHOP prédominait). A l'heure actuelle il n'est pas possible de savoir si la radiothérapie a un rôle synergique ou additif avec la chimiothérapie. Aucune étude ne compare de manière prospective les deux modalités thérapeutiques et il est probable que pour des raisons éthiques de telles études ne soient jamais menées.

Dans notre étude la médiane de survie est de 21 mois $\frac{1}{4}$ avec 31 patients traités, et le protocole semble relativement peu toxique avec trois décès dont l'imputabilité à celui-ci reste discutable (1 hémorragie intratumorale, 1 embolie pulmonaire, 1 hépatite toxique contre-indiquant la poursuite du traitement associée à une maladie progressive), les autres toxicités étant sans conséquences sur la survie (hormi deux cas de leucoencéphalopathie dont une sévère), mais pouvant entraîner un report thérapeutique et un échappement tumoral (1 polyneuropathie, 1 insuffisance rénale aiguë transitoire, et une myélotoxicité modérée). Les médianes de survie les plus élevées sont obtenues par les protocoles combinés étudiés par Bessell et al. (1996, 46), Chamberlain et Levin. (1992, 87), Abrey et al. (1998, 2), Blay et al. (1995, 54), respectivement plus de 36 mois, et 41, 42 mois et plus de 60 mois. Seuls Sandor et al. (1998, 399) et Dahlborg et al. (1996, 120) et Mac Allister et al. (2000, 295) obtenaient des résultats comparables, bien que légèrement inférieurs, avec des protocoles où la radiothérapie n'était pas programmée, les médianes de survie respectives étant de 40 mois et 40,7 mois. Cependant la toxicité des traitements combinés est reconnue par tous comme importante, voire rédhibitoire pour certaines catégories de patients et en particulier les plus âgés ou les plus débilisés, dans ces études l'âge au-delà de 60 ans (et parfois 50 ans) étant considéré comme facteur de mauvais pronostic.

La toxicité neurocognitive est importante dans l'étude de Abrey et al. (1998, 2) où près du tiers des patients (10 sur 31, dont 8 avaient plus de 60 ans) en furent atteints après un temps médian de 13 mois depuis la radiothérapie, alors que l'âge médian y était de 58 ans, la dose de MTX IV n'est que de 1 g/m² et associée à 12 mg en intrathécale alors que des doses de 3,5 g/m² IV ont été utilisées dans d'autres protocoles sans neurotoxicité aussi importante (Gabbai et al., 1989, 185, Glass et al., 1994, 192) mais sans cytarabine post-radiothérapique, cette dernière ayant probablement une part de responsabilité dans cette toxicité du fait de la radiothérapie préalable, même si la part du MTX intrathécale n'est pas négligeable. Ce taux de neurotoxicité est supérieur à celui de la série de Sarrazin et al. (1995, 400) avec un protocole très proche (MTX IV à 1 g/m² et MTX intrathécal) mais les patients n'y recevaient pas tous la même association chimiothérapique et la survie y est inférieure (médiane de 27 mois). La neurotoxicité tardive est inférieure dans la série de Bessell et al. (1996, 46) où elle ne survient que dans trois cas sur 32, alors que l'âge médian y est similaire (mais les auteurs excluent de leur série les patients de plus de 70 ans), la toxicité autre que neurologique y est cependant plus importante avec quatre décès de choc septique ou d'embolie pulmonaire.

Dans le C5R (Blay et al., 1995, 54) les décès toxiques sont plus nombreux que dans la série de Abrey et al. (1998, 2) avec trois décès sur 32 patients (hématome intra cérébrale au cours d'une thrombopénie à 34 000/mm³ et après traumatisme crânien, septicémie, et 1 de cause inconnue), la myélosuppression étant supérieure dans ce protocole (100 % de patients atteints de neutropénie fébrile sauf un après le premier COPADEM) à celle rencontrée dans les autres. Dans cette série les médianes de survie sont particulièrement élevées, mais les auteurs n'incluent dans la deuxième partie de leur étude que les patients de moins de 70 ans, ayant remarqué que la toxicité se produisait essentiellement chez les plus âgés (l'âge médian du groupe est alors de 51 ans, le plus faible de toutes les séries consultées ici). Aucun patient n'eut, semble-t-il de neurotoxicité tardive, mais le recul peut être insuffisant (suivi médian de 24 mois).

Dans l'étude de Chamberlain et al. (1990, 46) réalisée avec un faible nombre de patients (16) la toxicité précoce ou tardive est faible, cependant si la médiane de survie y est comparable à celles des autres séries, tous les patients présentent une récive. La toxicité neurologique tardive rencontrée dans la série présentée par Mac Allister et ses prédécesseurs est nulle ou très faible et ce avec des tests d'évaluation neurocognitive mis en œuvre uniquement dans leur centre. Si dans ce dernier protocole la toxicité infectieuse semblait importante avec 4 décès sur 74 patients elle fut par la suite réduite par l'usage du G-CSF. Les impressions favorables sur les résultats de ce traitement doivent cependant être réévaluées en tenant compte de l'âge médian de 52,3 ans bien inférieur à celui des autres séries sauf le C5R (51 ans) et par le statut de performance favorablement élevé (80,8 en moyenne). Ces résultats soulèvent cependant la question d'une éventuelle « neuroprotection » d'un facteur lié au protocole et en particulier peut-être l'activité du mannitol

hyperosmolaire sur les cellules endothéliales. Dans le protocole de Sandor et al. (1998, 399) (portant sur 14 patients) 2 patients présentent une toxicité neurocognitive tardive, 1 patient a présenté une ostéonécrose aseptique des têtes fémorales et le protocole fut par la suite modifié, la neutropénie de grade 3-4 survenait dans 50 % des cures, 1 patient présenta un iléus, reçut une radiothérapie et décéda d'une récidive lymphomateuse. Enfin dans la série de Cher et al. (1996, 97) portant aussi sur un faible effectif (19 patients) la néphrotoxicité est présentée par 31 % des patients, l'hépatotoxicité dans 5 %, une thrombopénie de grade 2 et une mucite de grade 2 dans 2 cas chacune.

Dans le protocole RTOG 83-15 (Nelson et al., 1992, 331) étudiant l'action de la radiothérapie, la maladie récidive au cerveau chez 61 % des patients de la série et 9,8 % ont des métastases à distance. 3 en décédaient, 2 autres présentaient une récidive tumorale et 2 nécessitent des soins institutionnalisés, 4 autres développaient une maladie cérébro-vasculaire et un syndrome démentiel.

Parmi les protocoles sans radiothérapie programmée obtenant les médianes de survie les plus élevées, celui de Sandor et al. (MTV) incluait 14 patients dont 3 en échec d'un premier traitement, l'âge médian étant de 57 ans. La toxicité neurocognitive est cependant moyenne avec un taux de 15 %, probablement en rapport avec l'association MTX IV (à fortes doses, 1,5 g/m² sur 1 heure suivi de 300 mg/heure sur 24 heures) de MTX intrathécal (et de Cytarabine). Là encore, la faible neurotoxicité observée au cours de ces protocoles doit être analysée en tenant compte d'une plus faible médiane de survie apparente, mais aussi de l'absence de limite d'âge dans l'intégration des patients alors que celui-ci est à la fois un facteur de neurotoxicité tardive et d'échec thérapeutique.

Le protocole de Neuwelt et al. reste une technique à part avec des résultats intéressants mais soumis à discussion car concernant une population jeunes (âge moyen de 52,3 ans dans l'étude de Dahlborg et al., 1996, 120) et de statut de performance moyen parmi les meilleurs (80,8), ce qui représente deux principaux facteurs de survie favorables. Bien qu'ils obtiennent un taux intéressant de RC il est suivi d'un taux de récidive relativement élevé durant la première année, ce qui amène Monjour et al. (1992, 318) à évoquer la possibilité que la chimiothérapie intra-artérielle ne garantisse pas une distribution homogène dans le parenchyme cérébral ni des concentrations efficaces dans le LCR. Ce qui pourrait sembler confirmé par le fait que dans leur article publié en 1986 Neuwelt et ses collaborateurs rapportaient l'observation de deux patients ayant en TDM une progression tumorale dans les zones non traitées par le protocole de RBHE et parallèlement une régression tumorale dans les territoires cérébraux soumis à la RBHE. Ce protocole est cependant un des rares où la toxicité neurocognitive a été étudiée par des tests spécifiques, réalisés de manière prospective. Il est, depuis quelques années, étudié dans d'autres centres y compris en dehors des Etats-Unis (Doolittle et al., 1998, 152, Doolittle et al., 2000, 153), et l'on devrait savoir bientôt si l'application de la lourde procédure est couramment réalisable en dehors de l'OHSU et si les résultats favorables sont confirmés. De plus il semblerait que la courbe de survie atteigne un plateau au-delà de 44 mois avec 40 % de patients survivants, laissant penser que selon les auteurs la guérison pourrait être atteinte (ce raisonnement étant proche des constatations de Haïoun et Reyes (1992, 205) portant sur les patients atteints de lymphomes systémiques.

Les protocoles ne sont pas comparables entre eux pour ce qui concerne les molécules et les dosages utilisés, trop de différences intervenant pour donner aux éventuelles observations quelque valeur. Cependant on peut faire quelques remarques générales à partir des données accumulées.

Les études montrent l'intérêt d'une dose de MTX de plus de 1 g/m², et celle de Sarrazin et al. (1995, 400) et de Brada et al. (1990, 69) celui de l'association avec, à cette dose, du MTX intrathécal, dans l'étude de Schultz et al. les patients recevant du MTX en intrathécal du fait de la présence de lymphoblastes dans le LCR avaient une meilleure survie que ceux ne recevant que le CHOD, ce constat semble confirmé par les différences entre le CHOD et le M-CHOD, bien qu'établies à partir de deux études distinctes. Cependant la supériorité de doses plus élevées est inconstante, non prouvée dans notre travail, ni dans l'étude de Bessell et al. (1996, 46) mais portant toutes deux sur de très petits nombres de patients, ni dans celle de Guha Takurta et al. (1999, 199) où le MTX donné à 3,5 ou 8 g/m² ne change pas l'efficacité. Quant à l'intervalle entre les administrations de MTX, Glass et al. (1994, 192) estiment que l'intervalle de 21 jours doit être raccourci, et Guha Takurta et al. (1999, 199) qu'en dessous de 10 jours la toxicité est plus importante. Enfin aucune étude ne permet de conclure sur l'importance du temps de perfusion alors que celle de Hiraga et al. (1999, 222) est en faveur d'une durée de trois heures pour une plus grande efficacité mais aussi peut-être une toxicité supérieure.

De nombreuses études concluent au rôle primordial, et pour certains indispensable, du méthotrexate dans le traitement du LCP, dans cet exposé deux études n'utilisent pas de méthotrexate : le PCV et le VEPA. Dans le premier la toxicité reste modérée et la survie est de 30 mois, si les réponses initiales sont complètes, la récidive survient (au SNC) pour tous les patients, ce qui est proche des données du CHOP associé à la radiothérapie. L'efficacité thérapeutique semble plus grande dans le second, avec cependant une

neurotoxicité elle aussi majorée, peut-être en rapport avec la séquence thérapeutique où la radiothérapie précède la chimiothérapie qui cependant ne comporte pas de méthotrexate.

L'usage de polychimiothérapies habituellement utilisées dans les lymphomes systémiques telles que celles à partir de nitrosourés, procarbazine, cytarabine, cyclophosphamide, bléomycine, vincristine, doxorubicine ne montrent qu'une efficacité modeste. Le concept de « chimiothérapie passant la BHE » plus efficace est appuyé par les études de Lachance et al. (1994, 267), O'Neil et al. (1995, 344), O'Neil et al. (1999, 346), Schultz et al. (1996, 406) et de Brada et al. (1990, 69), où les survies sont proches, voire inférieures (du fait de la toxicité, elle-même probablement due aux médicaments), à celles obtenues avec la seule radiothérapie. De plus au cours de ces études les auteurs relatent la réapparition rapide de nouvelles lésions en dehors du site tumoral initial alors que ce dernier a disparu, ce qui va dans le sens des observations déjà faites sur la réparation de la BHE, mais n'élimine pas le rôle de la sensibilité des cellules tumorales aux drogues utilisées. Citons pour exemple que dans l'étude de Lachance et al. (1994, 267) 5 des 6 patients ayant obtenu une RC récidivent précocement en des sites différents. Cependant toutes ces chimiothérapies comportent du MTX à plus de 1 g/m² et on ne peut établir quel est le rôle du MTX et celui des médicaments associés et reconnus comme passant ou non dans le parenchyme cérébral. S'il était montré que certaines molécules (en particulier celles ne franchissant pas une BHE non rompue) n'apportaient pas de bénéfice thérapeutique leur toxicité pourrait être évitée, la mucite due à la doxorubicine (Fine, 1995, 179), la neurotoxicité de la vincristine. Ces protocoles devraient-ils être en priorité testés chez les patients les plus âgés, qui semblent les plus sensibles aux effets indésirables, mais peut-être aussi les moins sensibles aux traitements ?

Concernant le méthotrexate aucune de ces études ne permet d'établir une différence d'efficacité entre des protocoles utilisant cette molécule en monochimiothérapie, avec des médianes de survie de 33 mois (Glass et al. , 1994, 192), 36 mois dans celles de Cher et al. (1996, 97) et 30,43 mois dans celle de Guha-Takurta et al. (1999, 199) et ceux l'intégrant à des associations plus ou moins complexes.

Enfin aucune conclusion ne peut être établie concernant l'usage du réservoir d'Ommaya ou d'un dispositif équivalent, alors que Ferreri et al. (1995, 174) écrivaient que l'administration de méthotrexate par cette voie permettait d'avoir une concentration dans le LCR de plus de 24 heures et plus homogène en se basant sur des travaux antérieurs de Shapiro et al. ,1975, et de Rapoport et al. , 1972). Il en est de même des molécules et des posologies des tétrahydrofolates.

Les résultats semblent prometteurs avec les protocoles de chimiothérapie à hautes doses faisant appel à une transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches du sang périphérique, il semble cependant qu'actuellement ils doivent être réservés aux échecs thérapeutiques, en l'attente d'études plus approfondies.

L'élaboration d'un protocole thérapeutique du LCP doit prendre en compte les caractéristiques de la maladie, l'état de la BHE et les modalités de dissémination de la maladie (et en particulier la tendance à atteindre les méninges et le LCR).

Sur ce point particulier il serait intéressant d'étudier la cinétique du méthotrexate dans le LCR de chaque patient afin qu'en dosant ses taux à des moments préétablis par rapport à l'injection (restant à définir par des études complémentaires) on puisse chercher à vérifier si l'efficacité thérapeutique et la toxicité neurologique y sont liées. Dans ce cas on pourrait envisager un monitoring du MTX d'une cure à l'autre afin de contrecarrer la fermeture plus ou moins complète de la BHE (comme le font Cohen et al.), sans éventuellement majorer la neurotoxicité, et d'autres phénomènes encore méconnus qui interviennent dans la pharmacocinétique du MTX dans le parenchyme cérébral, dont on peut considérer que les taux dans le LCR constituent un reflet potentiellement utile (bien que peut-être relatif, mais seul facilement disponible). Si l'importance du méthotrexate ou de la cytarabine semble quasi-unanimement avérée, l'utilisation de certaines molécules ou de leurs posologies est remise en question par certains auteurs, sur les bases de leur capacité à franchir la BHE et leur toxicité potentielle ou avérée. Les anthracyclines par Fine (1995, 179) du fait de leurs hauts poids moléculaires et de leur myélotoxicité, la doxycycline apportant un haut taux de mucite ; la posologie du cyclophosphamide est discutée par les auteurs et par Glass et al. (1996, 193) sur des notions de pharmacocinétique. L'utilité de la vincristine est discuté par Blay et al. (1995, 54), Guha-Takurta et al. (1999, 199) et Hiraga et al. (1999, 222) la molécule ne passant théoriquement pas un BHE non rompue et surtout étant extrêmement neurotoxique, des cas de nécrose extensive du névraxe entraînant le décès ayant été décrits.

Enfin, il est plausible que certaines caractéristiques de la maladie elle-même jouent un rôle dans la survenue de la toxicité neurocognitive tardive, Brada et al. (1998, 70) rapportaient que seuls les patients présentant des troubles cognitifs après le traitement en présentaient préalablement et nous faisons la même observation dans notre travail. De la même manière que pour l'efficacité thérapeutique, il serait utile d'établir des facteurs de risque de toxicité à moyen et long terme. Dans notre étude la possible liaison entre la localisation périventriculaire du LCP et la survenue de signe de leucoencéphalopathie approche le degré de significativité

statistique, il serait utile de mieux définir ces facteurs de risque de neurotoxicité dite « tardive » de façon à pouvoir procéder à des adaptations thérapeutiques.

Traitement de l'atteinte oculaire au cours du LCP.

La thérapeutique du LIO ayant déjà été traitée par M. Langlois-Perrin (2000, 273) nous ne développerons pas le sujet mais nous limiterons à quelques observations portant principalement sur l'atteinte oculaire en cas de LCP.

Dans notre travail nous avons vu qu'aucun des 8 patients atteints de LIO concomitamment au LCP ne décédait pas de l'atteinte oculaire, et que les trois ayant une RC cérébrale avaient aussi une RC oculaire (sous réserve de la véracité de l'interprétation de certaines anomalies oculaires considérées « séquellaires »).

Parmi les nombreuses questions posées par le LIO et restant en suspens, une concerne plus particulièrement notre propos, l'atteinte oculaire associée dès la prise en charge initiale à l'atteinte cérébrale du LCP-LIO, justifie-t-elle un traitement spécifique de cette atteinte ou peut-elle être éradiquée par le traitement du LCP, et dans ce cas justifient-elles la mise en œuvre d'un protocole particulier et lequel ? . La conception prévalant actuellement fait considérer le LIO isolé comme potentiellement associé à un LCP à brève échéance sur la constatation du nombre important de récurrences cérébrales à court et moyen terme, associées ou isolées, survenant dans l'évolution du LIO traité (56 à 82 % des cas dans les 5 ans, cités par Soussain et al., 1996, 422). Cependant on ne sait actuellement pas s'il faut d'emblée recourir à un traitement (préventif) de la maladie cérébrale potentielle (en l'absence de toute manifestation d'icelle) ou si le traitement doit être délivré uniquement au moment de la récurrence.

La prise en charge thérapeutique initiale du LIO était basée sur une radiothérapie orbitaire binoculaire (la maladie étant souvent bilatérale d'emblée ou à court terme) de 40 à 45 grays, le champ étant compris entre quelques millimètres en arrière de la cornée jusqu'au chiasma optique, le pronostic restait cependant sombre avec 50 % de décès dans l'année et des séquelles oculaires lourdes et fréquentes (cataracte, rétinopathie, neuropathie optique, dès 15 grays par oblitération de la microvascularisation), en dépit de quelques cas anecdotiques de survie à long terme le LIO est incurable par la seule radiothérapie (Soussain et al. , 1996, 422). De plus en cas de récurrence cérébrale des problèmes de doses étaient posés par le chevauchement du champ déjà traité avec celui de la RET. Avec les débuts de la chimiothérapie du LCP et ses résultats en cas d'atteintes oculaires celle-ci a été étudiée dans le LIO, d'abord associée à la radiothérapie puis, comme pour le LCP, cette dernière ne deviendra qu'une option en cas de progression ou de récurrence de la maladie. Ursea et al. (1997, 443) rapportaient les propos de De Angelis (cités comme communication personnelle) pour qui le traitement du LCP avec envahissement oculaire par une chimiothérapie systémique apporte de meilleurs résultats qu'avec la radiothérapie seule.

Baumann et al. (1986, 41) rapportent l'efficacité de la cytarabine à hautes doses en IV chez une patiente ayant une localisation lymphomateuse oculaire métastatique, traitée dans un premier temps par RET de 40 grays et radiothérapie orbitaire de 50 grays, associée à 6 doses intrathécales de 15 mg de Méthotrexate chaque semaine et chimiothérapie systémique de type C-MOPP. Après deux cures la maladie oculaire s'étend et une tentative de traitement par MTX 200 mg en IV et 500 mg de Cytarabine en IV chaque semaine (avec fréquemment diminution des doses du fait d'une toxicité hématologique) reste un échec. La maladie progresse alors sur 12 mois avec extension autour du nerf optique. La cytarabine est alors utilisée en IV à hautes doses (3 g /m²) sur 1 heure. La vitrectomie est réalisée 90 mn après la fin de la perfusion, la concentration du produit est mesurée à 31 µM dans l'humeur aqueuse et de 22 µM dans l'humeur vitrée, le taux plasmatique étant de 11 µM. 6 semaines après le traitement les milieux oculaires sont clarifiés et on observe une régression des infiltrats choroïdiens (réponse partielle). 6 mois plus tard devant une nouvelle progression de la maladie une nouvelle cure de cytarabine (3 g /m²) est délivrée sans amélioration, elle est suivie deux mois plus tard de 4 doses de 2 g /m² délivrées à 12 heures d'intervalle. 6 mois plus tard les auteurs observaient une résolution des infiltrats choroïdiens, des précipités cornéens et un éclaircissement de la média. La patiente recevra un traitement de consolidation par 1 cure de 4 doses puis 2 de 2 doses, avec réduction des posologies du fait d'une toxicité hématologique (thrombopénie) le patient sera en rémission oculaire complète durant 6 mois. 5 nouvelles cures de 2 g /m² deux fois par jour à 6 semaines d'intervalle seront délivrées et le patient restait en rémission complète à 15 mois.

Strauchen et al. (1989 , 427) confirment cette efficacité de la cytarabine administrée en IV à hautes doses (2 à 3 g /m² toutes les 12 heures ou à doses hebdomadaires durant des temps variables (jusqu'à 6 mois pour un patient), même en cas de récurrence après un autre traitement (radiothérapie ou chimiothérapie visant un lymphome systémique) chez 5 patients sur les 6 traités, dont 4 ayant déjà reçu un autre traitement. Un de leur patients ayant une atteinte concomitante du SNC d'abord traité par radiothérapie obtint une première puis

une seconde réponse complète à la cytarabine.

Ils rapportent en particulier le cas d'un patient ayant présenté une maladie oculaire récidivante après radiothérapie et associée à une atteinte cérébrale qui obtint une RC après traitement par cytarabine.

La toxicité est considérée comme modérée avec la survenue de nausées, de vomissements, d'une myélosuppression transitoire avec une seule granulopénie fébrile ayant motivé une ré-hospitalisation. La cytarabine pouvant entraîner une kérato-conjonctivite (Baumann et al. , 1986, 41).

Dans le cas de Baumann et al. (1986, 41) l'absence d'amélioration par la cytarabine avant 3 g/m² suggère que le taux thérapeutique intraoculaire n'avait pas été atteint en deçà. Henson et al. (1999, 214) rapportaient les mesures effectuées dans l'humeur vitrée après traitement du LCP par MTX-HD chez un patient. Celui-ci recevait une dose de 8 g/m² toutes les deux semaines entraînant une réponse complète au niveau cérébral et de la chambre antérieure, mais l'uvéïte ainsi que l'acuité visuelle ne s'étant pas améliorées, les auteurs réalisèrent une vitrectomie diagnostique 4 heures après la fin de l'injection de MTX sur 4 heures. L'examen cytologique confirmait la présence de cellules lymphomateuses. Le taux sérique était de 193,5 µM alors que de 13,0 dans l'humeur aqueuse (10 fois plus faible que le taux sérique) et 1,68 dans l'humeur vitrée (100 fois plus faible que le taux sérique). Ce dernier taux étant considéré comme faible (et son maintien durant un temps suffisant étant donc peu probable), parallèlement à l'échec thérapeutique dans ce milieu, laisse à penser qu'il est insuffisant à guérir la maladie à cet endroit. Cependant, dans cette dernière étude le prélèvement est fait au bout de quatre heures sur la base de considérations pharmacologiques obtenues chez le lapin et les modalités de passage pourraient être différentes en fonction du degré d'inflammation oculaire et du modèle étudié.

Alors que pour Ursea et al. (1997, 443), l'atteinte du pôle postérieur de l'œil est un facteur de progression plus rapide de la maladie et une plus mauvaise évolution, Matsuo et al. (1998, 310) rapportent une étude où les faits pourraient aller contre ce premier constat, mais pour lesquels il doit être tenu compte du traitement. Les lésions initiales du LIO étudiées chez 10 patients étaient uniquement vitréennes pour 3 d'entre eux, au niveau de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien pour 5 et aux deux localisations pour 2. Pour 7 d'entre eux les lésions oculaires préexistaient aux lésions cérébrales, les trois autres présentant d'abord un LCP reçurent une chimiothérapie et secondairement, se développèrent des lésions vitréennes sans infiltrats de l'épithélium pigmentaire sous rétinien. Ce qui pourrait laisser penser que dans ce contexte l'efficacité de la chimiothérapie est plus grande pour les lésions localisées dans l'EPR que sur celles situées au vitré, ce que semble confirmer les dosages réalisés par Baumann et al. (1986, 41) . Une autre hypothèse expliquant ces faits serait que les cellules prolifèrent initialement dans le vitré et envahissent secondairement l'EPR, les connaissances actuelles ne permettant pas de conclure, bien que cette dernière hypothèse nous semble actuellement moins séduisante, nous en verrons ultérieurement les arguments.

Fishburn et al. (1997, 180) rapportent l'usage de l'administration intravitréenne de 400 µg de méthotrexate (dose calculée pour obtenir un taux de 10 µmoles/l dans le vitré, à l'état stable) deux fois par semaine jusqu'à clarification du vitré, puis hebdomadaires durant 1 mois puis enfin mensuelles durant 1 an. 7 yeux de 4 patients reçurent le traitement, dont 3 complètement. Ce traitement fut associé à la chimiothérapie avec rupture de la BHE en pratique à l'OHSU (Neuwelt et al. 1991, 334 , Mac Allister et al. , 2000, 295). 1 patient avait déjà bénéficié d'une radiothérapie oculaire et cérébrale après chimiothérapie avec RBHE. Au moment de la rédaction de l'article un seul œil présente une BAV significative, 3 patients sont sans récurrence 4 à 7 mois après la fin du traitement. Aucune réaction toxique oculaire sérieuse n'a été observée, une kératite filamenteuse est apparue chez un patient, elle se résolu complètement sous traitement topique à base d'acide folinique, un patient a présenté des marbrures de l'épithélium pigmentaire sous rétinien et deux une cataracte nucléaire, fréquemment sont observées des hémorragies vitréennes au point de ponction mais sans retentissement visuel. Les complications potentielles sont les infections, les hémorragies et les décollements rétiniens. Cette association semble intéressante car dans l'étude de Dahlborg et al. (1996, 120) utilisant le même protocole sans le traitement oculaire, les patients ayant cette atteinte avaient un plus mauvais pronostic, alors que dans l'étude de Mac Allister et al. (2000, 295) (intégrant l'injection- intra oculaire de MTX en cas d'atteinte lymphomateuse) l'atteinte oculaire n'était pas un facteur pronostique.

Réponses des autres localisations lymphomateuses.

Il n'est pas possible d'étudier les réponses du LCP à d'autres localisations du fait du faible nombre de patients atteints dans chaque groupe de traitement et de l'absence fréquente de données à ce sujet. Tout juste peut-on murmurer quelques remarques. Dans la série de Gabbai et al. (1989, 185) seuls 4 patients sur les 13

ayant initialement une atteinte oculaire ne répondaient pas au traitement et Glass et al. (1994, 192) avec le même protocole ne trouvaient pas de différence entre la réponse et la localisation initiale de la maladie. Dans la série de Bessell et al. (1996, 46) avec le BVAM (CHOD) l'atteinte méningée est de mauvais pronostic avec 3 décès sur les 5 patients atteints, alors que le protocole de Freilich et al. (1996, 183) permet d'obtenir une réponse dans les 4 cas d'atteinte leptoméningée et dans seulement 1 des deux cas d'atteinte oculaire. Sandor et al. (1998, 399) obtiennent une RC dans 36 % des atteintes oculaires et 50 % de celles du LCR. Dans notre série la seule atteinte du LCR fut guérie par le protocole (avec 145 + semaines de recul évolutif).

Modalités de récurrence.

La comparaison des sites de récurrences permet d'évoquer que celles-ci surviennent localement après un traitement local incomplet, elle dépend cependant de la proportion d'atteintes initiales en ces sites, de la mortalité d'autres origines que lymphomateuse.

Dans notre série 17 patients présenteront une progression ou une récurrence cérébrale, 1 une progression cérébrale et une extension systémique, 1 une progression systémique en rémission cérébrale, 1 une progression systémique en rémission cérébrale et secondairement d'une neurolymphomatose, 2 une récurrence méningée.

Comme déjà précisé la radiothérapie apporte une réponse le plus souvent temporaire au site initial, et la récurrence est plus fréquente à celui-ci ou à proximité. Dans la série de Michalsky et al. (1990, 315) 70 % des patients ont présenté une progression ou une récurrence de la maladie, 88 % avaient une récurrence cérébrale locale, ce après un délai médian de 3 mois suivant le début du traitement, et tous avaient une évolution fatale. 8 % avaient une récurrence oculaire, 5 % une récurrence systémique ganglionnaire cervicale et sus diaphragmatique. Dans le protocole RTOG 83-15 (Nelson et al. , 1992, 331) étudiant l'action de la radiothérapie, la maladie récurrence au cerveau dans 61 % des patients de la série et 9,8 % ont des métastases à distance.

Pour Balmaceda et al. (1995, 27) la localisation des récurrences est fonction du traitement, les patients recevant un traitement conventionnel avaient une récurrence leptoméningée dans 32 % des cas alors que seuls 11 % de ceux ayant reçu un traitement à « visée leptoméningée » (MTX-HD , MTX intrathécal, cytarabine HD rechutaient à cette localisation ($p = 0,034$). Dans l'étude de Glass et al. (1994, 192) avec le MTX la récurrence méningée ne survenait qu'en cas d'atteinte initiale du LCR.

Avec les protocoles de type CHOP ou CHOD la récurrence cérébrale survient pour 66 et 63 % des patients alors que l'adjonction de méthotrexate dans le protocole M-CHOD étudié par Glass et al. (1996, 193) elle n'était observée que dans 50 % des cas, laissant à penser que le MTX ($3,5 \text{ g/m}^2$) n'est pas seulement actif sur la maladie leptoméningée mais aussi sur la maladie parenchymateuse. Ce dernier taux étant assez proche de ceux obtenus avec les autres protocoles sauf le MACOP-B (étudié par Brada et al. , 1990, 69) mais où le MTX était utilisé à la dose de 400 mg/m^2 en l'absence d'atteinte du LCR (dans ce cas les patients recevaient du MTX et de la cytarabine en intrathécal, cas de 4 patients sur les 10 de la série. Le taux de récurrence cérébrale remontant à 80 % avec le MACOP-B modifié (MTX à 2 g/m^2) (Brada et al. , 1998, 70) mais celui des récurrences méningées étaient alors plus faible semblant en faveur du fait que de plus fortes doses de MTX IV n'apporteraient pas au contrôle de la maladie parenchymateuse mais assurerait une meilleure activité contre la maladie méningée. Cette hypothèse est encore appuyée par l'étude de Schultz et al. (1996, 406) utilisant le protocole CHOD combiné mais associé à du MTX intrathécal et celle de Guha Takurta et al. (1999, 199) utilisant le méthotrexate sans radiothérapie mais à 8 g/m^2 en traitement d'attaque et où les récurrences cérébrales sont observées dans respectivement 73 et 80 % alors que la récurrence méningée ne survient que dans 12 et 10 % des cas.

Les récurrences oculaires surviennent dans 2 à 3 % au cours de la radiothérapie, 30 % dans la série de Sarrazin et al. (1995, 400), les traitements de cette série étant particulièrement hétérogènes, 19 % dans la série de Dessablens et al. (1996, 146), 11 % dans le C5 R , 10 % dans celle de Freilich et al. (1996, 183) 1,7 % dans celles de Sandor et al. (1998, 399) et 5 % dans la série de Dahlborg et al. (1996, 120). Les extensions /récurrences systémiques surviennent dans 8 et 17 % avec les protocoles de radiothérapie, 26 % avec celui de Abrey et al. (1998, 2), 6 % avec le MVBP, 13 % avec le MACOP-B modifié, 14 % avec le VEPA. Bien que l'on s'attende à des taux moindre avec les protocoles de chimiothérapie du lymphome systémique, les taux de 6 et 7 % obtenus avec le CHOP et de 18 % avec le CHOD (qui comportait du MTX intrathécal, ce qui correspond à une moindre fréquence de récurrences méningées), restent encore plus élevés que ceux du C5 R (0 %, lui aussi basé sur le traitement du lymphome systémique) et surtout de la chimiothérapie avec RBHE (bien qu'il faille tenir compte des taux différents de réponses favorables des

localisations initiales). Aucune conclusion ne peut actuellement être tirée concernant l'intérêt d'une chimiothérapie à visée systémique préventive en complément de celle visant le LCP.

Traitement de la progression ou de la récurrence tumorale.

Le traitement de seconde ligne a été montré prolonger la survie des patients en cas d'échec thérapeutique initial (Reni et al. , 1999, 387).

Bien qu'à la frontière de la maladie médullaire la neurolymphomatose semble de mauvais pronostic, et il n'y a pas de cas de patients avec cette atteinte ayant obtenu une réponse complète au traitement dans les articles dont nous avons pris connaissance. Dans notre groupe de patients au moins une a présenté cette atteinte, elle était en réponse partielle après une radiothérapie localisée et elle décédait ultérieurement des complications de la maladie et /ou du traitement après extension ganglionnaire cervicale. Ce constat doit cependant être nuancé par le fait que cette atteinte peut ne pas être détectée car elle est révélée par des manifestations cliniques souvent potentiellement en rapport avec une atteinte cérébrale, méningée ou spinale (souvent associée), la preuve diagnostique de la maladie reste difficile, et il est possible que des atteintes passées inaperçues guérissent sous traitement, bien que la littérature décrive des cas de guérison de la localisation cérébrale alors que progresse la neurolymphomatose (Royden-Jones et Edgar, 1995, 397) comme dans notre cas. La neurolymphomatose n'étant alors recherchée et prouvée qu'en cas d'atteinte patente, et l'on peut supposer que la maladie est alors évoluée, rendant d'autant plus difficile son traitement.

Chamberlain et al. (1998, 89) étudient le rôle de la chimiothérapie intrathécale en cas de récurrence méningée chez 14 patients (associée pour 6 d'entre eux à une maladie cérébrale), ayant reçu des traitements initiaux différents (chirurgie et chimiothérapie), aucun ne présentant à ce moment d'atteinte leptoméningée. Lors de la récurrence 7 patients (groupe A) reçoivent du méthotrexate à hautes doses (2 à 3 g/m², deux fois par mois, 4 patients) ou de la cytarabine également à hautes doses en IV (trois patients, 2 g/m² trois doses mensuelles toutes les 12 heures), trois patients recevant aussi une chimiothérapie systémique, et un non antérieurement traité une RET de 40 grays. Une myélosuppression survint chez 5 (de grade 3-4 chez 4 patients, compliquant 11 cures), une leucoencéphalopathie chez 2, 3 épisodes de fièvre neutropénique et une mucite de grade 2 chez 4 patients durant 8 cures de MTX-HD, le recours aux transfusions plaquettaires et d'hématies fut nécessaire chez trois patients pour chacune.

Tandis que dans un autre centre 7 patients reçoivent une chimiothérapie intraventriculaire (réservoir d'Ommaya) par méthotrexate et / ou aracytine et / ou thiotépa sans chimiothérapie systémique associée sauf pour 1 patient qui recevait trois cures de PCV et un autre recevait une RET de 40 grays. Dans ce groupe il n'y eut pas de myélosuppression et les 7 patients présentèrent une méningite aseptique chimique associant céphalées, nausées, vomissements, fièvre, photophobie, ou méningisme avec LCR stérile en culture. Le traitement reposait sur l'administration de corticoïdes sous la forme de dexaméthasone 2- 4 mg per os 2 fois par jour durant 4 à 5 jours. Deux patients en réponse complète développèrent une leucoencéphalopathie. 10 patients sont décédés avec une médiane de 5,5 mois (3 à 12) après la récurrence, 1 de LCP, 4 de méningite lymphomateuse et 5 de leur combinaison. 4 patients étaient en vie sans récurrence 22 à 56 mois (médiane 41,5) après la récurrence, 2 dans chaque groupe, tous avaient des signes de leucoaraïose dont deux des signes cliniques de leucoencéphalopathie (bradypsychie, bradykinésie, incapacité au travail, nécessité d'une assistance dans les activités de la vie quotidienne).

Les patients des 2 groupes étaient similaires pour l'âge, les traitements antérieurs, l'évolution, l'incidence de leucoencéphalopathie clinique, la toxicité différait entre les deux avec la survenue des méningites aseptiques dans le groupe de chimiothérapie intrathécale et de myélosuppression dans la chimiothérapie systémique par MTX HD ou aracytine HD.

Dans l'étude de Cheng et al. (1998, 96) le protocole BOMES ne faisait disparaître les cellules lymphomateuses initialement présentes dans le LCR que chez deux patients sur les 6 atteints avant traitement. Chamberlain et al. (1998, 89) évoquaient la possibilité d'utiliser le traitement combiné mis en place par De Angelis, le PCV (Herrlinger et al. , 2000, 219) ou encore le CHAD associant (cisplatine, cytarabine à hautes doses et dexaméthasone) , ou une chimiothérapie avec rupture de la BHE. Les auteurs évoquaient aussi la bonne activité potentielle du Thio-TEPA compte tenu de son activité dans les méningites lymphomateuses de LMNHs systémiques. Pour eux la chimiothérapie intraventriculaire était efficace pour traiter les tumeurs à 1 ou 2 mm de la surface méningée mais insuffisante au-delà ou pour des tumeurs volumineuses.

Reni et al. (2000, 388) rapportent l'efficacité de quatre cures de témozolamide (150 mg /m² pendant 5 jours) toutes les quatre semaines en monothérapie après récurrence. Le patient restait en vie sans récurrence 9 mois après la récurrence.

Soussain et al. (1996, 422) rapportent l'efficacité de la chimiothérapie à hautes doses associées à une greffe de moëlle autologue en sauvetage après progression de la maladie oculaire après chimiothérapie conventionnelle. Le traitement de première ligne (protocole ESHAP) comportant du Cisplatine 25 mg /m² en perfusion IV de 24 heures de J 1 à J 4, de l'Etoposide 40 mg /m² de J 1 à J4, de la méthylprednisolone 500 mg en IV de J 1 à J 4, de la Cytarabine 2 g /m² en IV à J 5, était administré à 5 patients, les patients en rechute recevaient trois cures de méthotrexate 5 g /m² (et acide folinique). 4 autres reçurent alternativement le protocole ESHAP et du MTX-HD. 2 autres ne recevaient que du MTX- HD. 3 patients reçurent aussi une radiothérapie oculaire et cérébrale. Tous sauf un recevaient des injections intrathécales bihebdomadaires associant 15 mg de MTX, 40 mg de cytarabine et 40 mg de méthylprednisolone.

Sur ces 11 patients (âge médian 57 ans) (dont 6 avaient aussi une localisation de la maladie au SNC, 5 voyant cette atteinte disparaître), 5 en maladie réfractaire reçurent une chimiothérapie intensive associant Thiopéa 750 mg /m² de J-9 à J-4, Busulphan 10 mg /kg pendant trois jours et Cyclophosphamide 120 mg /m² de J-3 à J-2, (protocole TEB) suivie d'une greffe de moëlle autologue. Le traitement de première ligne était en échec dans les 10 cas évaluables et un patient décéda dans les 12 mois de maladie progressive au SNC (le seul des 6 ayant une maladie persistante au SNC). Tous les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie intensive obtinrent une RC, 2 rechutèrent à 6 mois, et 3 sont en vie sans récurrence à 14, 15 et 15 mois après la greffe. 6 patients sont en vie avec persistance de la maladie à 8, 13, 14, 15, 18 et 24 mois. Le protocole de chimiothérapie intensive semble donc efficace au cours du LIO.

Il n'y eu aucun décès dû à la toxicité du traitement, la plus fréquente complication était une pancytopenie après l'ESHAP, un patient présenta des vomissements de grade 4 réversibles à la fin de la chimiothérapie. Un patient présenta un malaise au cours de l'injection intrathécale au travers d'un réservoir d'Ommaya en rapport avec un dysfonctionnement de ce dispositif. Au cours de la chimiothérapie d'intensification un patient présenta une hépatite à HBV et une infection à CMV deux mois après la greffe, qui se résolurent. Tous sauf un eurent une alopecie complète réversible.

Adaptations chez les sujets âgés.

Blumenthal et al. (1998, 59) rapportent une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales chez le sujet âgé, sur les deux dernières décennies, et le LCP est une maladie du sujet relativement âgé. Peu d'études se sont centrées sur le sujet âgé. Hoang Xuan et al. (1997, 227) étudient chez le sujet âgé un protocole de chimiothérapie exclusive, multicentrique et prospectif. Les résultats sont potentiellement intéressants avec une médiane de survie sans progression de 12 mois et un taux de survie à 1 an de 70 % (sans progression de 46 %) bien que la mortalité toxique ne soit pas nulle parmi les 23 patients. Il en est de même du protocole proposé par Freilich et al. (1996, 183) âge médian 74 ans médiane de survie de 30,5 semaines. D'autres études s'adressant spécifiquement à cette population sont en cours, O'Neil (2000, 347) avec l'essai NCCTG 96-73-51 associant une RET et un traitement mensuel par la méthylprednisolone. Comme nous l'avons préalablement évoqué, l'attitude de Cohen et al. (1996, 102) faisant un dosage du MTX dans le LCR pourrait être un élément d'adaptation thérapeutique, en particulier chez le sujet âgé.

Traitement du LCP en cas d'immunodépression.

Pendant longtemps la prise en charge thérapeutique du LCP chez l'immunodéprimé a été identique à celle de l'immunocompétent, à savoir la radiothérapie, la survie en cas d'immunodépression étant alors bien plus médiocre et proche d'une prise en charge palliative, avec une médiane de survie allant de 2 à 5 mois (Forsyth et al. 1994, 182, Donnahue et al., 1995, 151). Le patient décédant souvent des complications de la maladie sous-jacente, en particulier en cas de SIDA. Ling et al. (1994, 288) comparent le devenir de 15 patients non atteints par le HIV (dont deux transplantés rénaux) à celui de 41 sidéens atteints de LCP après radiothérapie, les médianes de survie sont respectivement de 20 et 3,2 mois. Donnahue et al. (1995, 151) rapportent une médiane de survie de 2,1 mois pour un groupe de 32 patients sidéens suspects de LCP (ne répondant pas au traitement anti-toxoplasmique d'épreuve) par une RET brève (30 grays par fractions journalières de 3 grays).

Puis avec l'apparition des chimiothérapies, des tentatives ont été faites avec des protocoles semblant apporter une amélioration de la survie chez le non immunodéprimé. Celles-ci s'avèrent, le plus souvent, sans apport

thérapeutique en particulier du fait des complications de la myélotoxicité du traitement renforcée par la myélosuppression sous-jacente à la maladie virale et des traitements d'icelle, mais aussi du LCP lui-même dans 13 à 66 %. Forsyth et al. (1994, 182) traitent 10 patients atteints du SIDA. 8 avec du Méthotrexate (3 g/m² de J 1 à J 8) avant radiothérapie encéphalique totale (40 grays) associée à une surimpression tumorale de 14,4 grays, 8 recevant aussi du thiotépa (30 mg/m² à J 1) et de la procarbazine (50 mg/m². jour de J 1 à J 7, associés à 12 mg de MTX intrathécal au moyen d'un réservoir d'Ommaya à J 4 et J 11. 6 patients obtiennent une RC en fin de traitement, la médiane de survie n'est cependant que de 3,5 mois (7 mois pour les 7 patients ayant reçu le traitement complet). 2 patients survécurent à 1 an et 8 décédèrent dont 6 d'infections (2 liées au traitement), 1 de démence et 1 d'hémorragie gastro-intestinale. Chamberlain et al. (1995, 88) rapportent une médiane de survie de 13,5 mois (11 à 18 mois) après traitement associant RET de 30 grays et hydroxyurée suivi de trois cures de PCV après sélection des patients candidats à ce traitement (soit 10 % du groupe), alors qu'elle était de 1,5 mois pour les patients ne satisfaisant pas aux critères de sélection et bénéficiant de soins palliatifs et de 3,5 mois pour ceux recevant uniquement une RET de 30 grays en 10 fractions.

Cependant des améliorations peuvent être attendues d'une prise en charge plus rapide de cette maladie, semblant très évolutive dans ce contexte, avec le diagnostic apporté par la présence du génome de EBV recherché dans le LCR, voire des nouvelles méthodes d'imagerie (Corn et al. , 1995, 107) et la mise en route d'un traitement plus précoce. L'efficacité des « nouveaux traitements anti-rétroviraux » est réelle en prévention de la survenue de l'immunodépression, des infections et des lymphomes systémiques associés (Kleincke et Kaplan, 1998, 253 , Bashir , 2000, 30), bien qu'elle soit plus discutée dans celle du LCP, elle pourrait permettre une prise en charge plus proche de celle du patient non immunodéprimé.

La sensibilité au méthotrexate tend à se conserver au cours des récidives.

Aucune autre étude publiée ne s'intéresse spécifiquement à la récidive et à son traitement. Reni et al. (2000, 388) pensent que les récidives systémiques du LCP doivent être traitées par une chimiothérapie d'intensification avec greffe de moelle osseuse ou transplantation de cellules souches. Mais dans plusieurs de ces études concernant divers protocoles et en particulier ceux utilisant le Méthotrexate, certains patients en récidive ont à nouveau reçu le même traitement, parfois à des doses plus élevées et une partie d'entre eux a obtenu une (voire deux) réponse complète. Dans notre étude deux patients en récidive à distance du premier traitement reçoivent une nouvelle chimiothérapie identique et aux mêmes doses, un décède rapidement après la première dose et le second était en cours de traitement lors de la clôture de l'étude.

Dans l'article de Gabbaï et al. (1989, 185) 3 patients sur les 8 en récidive après RC reçoivent un second traitement par Méthotrexate et 2 obtiennent une réponse complète. Skarin et al. (1977, 416) citent le cas d'un patient ayant une localisation cérébrale d'un LNH systémique en réponse partielle après 1 g/m² de méthotrexate, récidivant 6 semaines après et répondant partiellement à une augmentation de doses à 3 puis 7,5 g/m². Dans l'étude de Sarrazin et al. (1995, 400) 1 patient en récidive obtiendra une RC suite à la reprise du traitement. Dans celle de Glass et al. (1996, 193) 1 patient obtiendra à deux reprises une RC après deux récidives avec du MTX à 3,5 g/m², dans celle de Cher et al. (1996, 97) 1 patient récidive à deux reprises et obtient chaque fois une RC sous 3,5 g/m² de MTX , et un autre obtient une RC après une première récidive. Dans l'étude de Guha Takurta et al. (1999, 199) 9 patients en récidive après une première réponse complète reçoivent du MTX et 6 obtiennent une RC et 3 sont en RP (la médiane de survie sans progression est de 9,74 mois avec un recul évolutif de 15,29 mois), dans celle de Dahlborg et al. (1996, 120) 1 patient en récidive reçoit à nouveau le protocole et obtient une RC, dans celle de Crossen et al. (1992, 116) un patient présente une récidive oculaire qui disparaît après un nouveau traitement identique. Dans celle de Freilich et al. (1996, 183) 4 des 6 patients en récidive reçoivent un nouveau traitement et 3 obtiennent une RC et 1 une RP avec des temps de survie de 2,5 , 10 , 5 , 13 , 5 et 28 + mois. Dans l'étude de Guha-Takurta et al. (1999, 199) avec un traitement d'entretien au long court par Méthotrexate, 40 % des patients ayant obtenu une RC récidivent au moment où la dose-intensification est minimale (traitement délivré tous les trois mois) et 50 % ont une RC stable après reprise du traitement.

Bien entendu nous ne présentons pas les résultats d'autres traitements en cas de récidive à des fins de comparaison, mais ils ne sont généralement pas précisés ou très hétérogènes, et les auteurs rapportent la sensibilité de la récidive au MTX alors que la réponse de celle-ci à d'autres traitements n'est que rarement évoquée, ce qui laisse à penser que la conservation de la sensibilité de la maladie au MTX est un phénomène, sinon propre à cette molécule, tout au moins particulière et non mis en évidence pour d'autres molécules. Cette particularité pourrait-elle être expliquée par l'action immunomodulatrice du méthotrexate ?

Aucune conclusion ne peut, à l'heure actuelle être tirée concernant le choix du traitement de deuxième intention, et encore moins celui de troisième intention, en cas de progression de la maladie.

Chimiothérapie au long cours.

A la différence de la chimiothérapie d'entretien délivrée après traitement d'attaque dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie de durée déterminée, ce sujet aborde un traitement planifié tout au long de la vie du patient en réponse complète persistante.

Le traitement au long cours des méningites leucémiques par le méthotrexate avait été montré avoir une certaine efficacité par Sullivan et al. (1975, cités par Herbst et al. , 1976, 215).

Au cours des différentes études présentées cette modalité thérapeutique particulière a été très ponctuellement utilisée.

Cher et al. (1996, 97) utilisent le MTX –HD en traitement d'attaque, suivi, en cas de RC d'un traitement d'entretien trois cures de 3,5 g /m² chaque 4 semaines, lui-même de la même dose tous les trois mois jusqu'à récurrence, Guha – Takurta et al. (1999, 199) rapportent la suite de l'étude mais aucune analyse du traitement de maintenance n'est faite compte tenu du faible effectif, des doses hétérogènes et du recul insuffisant. Glass et al. (1996, 193) traitent 16 patients avec un protocole de type M-CHOD puis une radiothérapie, 2 patients en RC ayant refusé la radiothérapie après trois cures de M-CHOD, reçoivent une dose de MTX chaque trois mois, ils étaient en vie sans récurrence à 37 et 39 mois alors que la médiane de survie sans récurrence des 14 patients répondeurs au M-CHOD étaient de 37,5 mois.

Sherman et al. (1997 , 409) rapportent une série de 10 patients pris en charge entre octobre 1994 et juillet 1996, ayant reçu pour seul traitement du MTX IV en premier traitement (7) ou après récurrence suite à une radiothérapie (3). Le MTX était administré en IV à la dose de 3 ou 3,5 g /m² par cycle, toutes les trois semaines. Avec 25 mg de leucovorine toutes les 6 heures débutée 24 heures après le MTX, avec un total de 16 doses. Lors de l'évaluation les patients avaient cessé la corticothérapie ou recevaient des doses stables durant les trois semaines précédentes, la poursuite du MTX se faisait mensuellement jusqu'à l'apparition d'une toxicité ou d'une progression ou d'une récurrence tumorale. La série comportait 10 patients (8 H, 2 F), d'âge médian 65 ans, (43-74), 2 présentaient un envahissement vitréen. Ils avaient reçu 1 à 11 cycles (médiane 5), 5 avaient obtenu une réponse complète et 5 une réponse partielle. Au moment de la rédaction 5 patients poursuivent un traitement d'entretien, 4 sont en RC et un en MS. 1 patient a été traité pendant deux ans et est en RC. 2 ont eut une récurrence, 2 sont décédés (pneumopathie d'inhalation en relation avec son état neurologique, 1 d'un probable envahissement médullaire lymphomateux).

Bessell et al. (1996, 46) faisaient suivre leur protocole (CHOD)- BVAM d'un traitement de maintenance par CCNU à raison de 100 mg /m² toutes les 6 semaines, là encore les auteurs ne procèdent pas à l'évaluation de ce traitement.

Le rôle protecteur d'une corticothérapie au long cours est évoqué par Schiff et al. (1998, 403) qui dans leur étude cas témoin à la recherche de facteurs favorisant du LCP, mettent en évidence le rôle potentiellement protecteur d'une maladie auto immune (à tropisme cérébral) préexistante dans un des groupes contrôles. O'Neil et al. (1999, 345) rapportent 5 patients présentant des facteurs de risque de récurrence (à partir des critères établis par Nelson et al. , 1992, 331) ayant reçu 1g de méthylprednisolone en perfusion de 2 heures chaque mois, et ce indéfiniment, jusqu'à la progression ou le décès. Le traitement initial comportait, pour trois une radiothérapie à 50,4 grays, 1 autre avait reçu un protocole de type CHOP associé à du méthotrexate intrathécal et à une RET à 50,4 grays, et pour le dernier un CHOD /BVAM et une RET de 50,4 grays. L'âge médian était de 62 ans. Alors que l'espérance de vie était de 6,6 mois avec le traitement initial, un patient décéda d'un lymphome systémique 5 ans après le diagnostic sans récurrence au SNC recherchée par IRM et examen cytologique du LCR, un autre en rechute multifocale après le traitement par CHOD /BVAM et RET décéda de la maladie 12 mois plus tard malgré la corticothérapie et un traitement de sauvetage. Les autres survécurent 27, 37 et 59 mois après le traitement, aucun ne décédant de récurrence, et un patient est en vie à 75 + mois sans récurrence. Il ne fut pas observé de complication de la corticothérapie. Tous les patients développaient des modifications de la substance blanche compatibles avec une neurotoxicité post-radiothérapique, seuls les trois plus âgés eurent des modifications cognitives et motrices, mineures chez deux et sévères chez un. Les auteurs motivent leur essai par le fait qu'au cours du LCP la BHE est initialement rompue (éventuel rôle des cytokines élaborées par l'infiltrat malin périvasculaire) et que les métastases se développeraient par fixation des lymphoblastes sur les cellules endothéliales du SNC, avec externalisation de molécules de « homing » à la surface de ces dernières. Hors, les corticoïdes « stabilisant » la BHE et inhibant l'externalisation des molécules d'adhésion lymphocytaires, empêcheraient leurs liaisons qui auraient abouti à la repopulation du SNC par les lymphocytes malins (cette hypothèse privilégiant une extension du processus

selon un mode vasculaire). Les auteurs concluent que l'espérance de survie des patients de plus de 60 ans étant de 6,5 mois alors que la médiane de survie des trois de plus de 60 ans bénéficiant d'une corticothérapie au long cours est de 37 mois, ce traitement justifie la poursuite de son évaluation (essai NCCTG 96-73-51), n'excluant cependant pas l'existence de biais potentiels inhérents au faible effectif.

La corticosensibilité initiale à moyen, voire long terme parfois (déjà exposée), la conservation de la sensibilité de la maladie au MTX en cas de récurrence, ou en cas de traitement au long cours, ainsi que celle observée avec une corticothérapie délivrée sur le même mode, alors qu'en cancérologie, à notre connaissance, les règles d'échappements thérapeutiques et d'acquisition de résistances médicamenteuses sont rarement contredites, amènent à se questionner sur l'action du MTX (et des corticoïdes) dans cette maladie et ces phases de traitement. Le MTX est certes un antifolique et agit alors sur l'ADN comme de nombreux médicaments anticancéreux, mais c'est aussi un « immunomodulateur » (de même que les corticoïdes) de plus en plus utilisé dans certaines maladies à participation immunitaire (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, ...). Des perturbations immunitaires sont, nous le verrons plus loin, mises en évidence au cours des lymphomes et des proliférations lymphoïdes en général, et du LCP en particulier. Le méthotrexate et les corticoïdes auraient-ils, dans certains LCPs, une action sur les cytokines (ou d'autres médiateurs) et /ou les cellules éventuellement impliquées dans la prolifération lymphomateuse ? Cette hypothèse pourrait être séduisante et expliquer les particularités évolutives des patients traités par ces molécules.

Avenir.

Bien que les résultats de certains protocoles puissent paraître enthousiasmants, leur intérêt n'est pas encore démontré et Maher et Fine concluaient en 1999 (302) en des résultats finalement peu améliorés même avec les plus récents. Quant à Corry et al. (1998, 110) ils montrent dans leur étude que le rôle de certains facteurs pronostiques (l'âge et le statut de performance) sont plus importants que les modalités thérapeutiques.

Les recherches actuelles dans les maladies lymphoprolifératives, dont les lymphomes participent au continuum, se tournent vers le rôle de molécules telles que le ligand Fas (inducteur d'apoptose) ou certaines cytokines, avec l'usage de médicaments s'opposant à l'action proliférative de certaines de ces dernières ou au contraire utilisant l'activité inverse d'autres, de certaines autres ayant cette propriété (action directe ou indirecte), ou celui des anticorps monoclonaux dirigés contre elles ou leurs récepteurs tels que les anticorps anti-CD 20 (Costello et al., 2000, 112). Parmi les problèmes posés par le LCP persistera celui de la BHE, celui-ci sera particulièrement important pour les traitements comportant des anticorps monoclonaux (Jourdan et Richard, 2000, 240).

Comme nous l'avons déjà évoqué, il est possible que les lymphomes cérébraux primitifs regroupent des entités hétérogènes, la réponse aux protocoles comportant du méthotrexate pourrait en caractériser un sous-groupe. La non-réponse à ces traitements pourrait être due soit à une résistance intrinsèque des cellules néoplasiques au MTX (abstraction faite des autres molécules dont l'efficacité est mise en doute par certains auteurs), soit à une « résistance pharmacologique » liée (entre autre) à des taux insuffisants de MTX arrivant à ses sites d'action et à une durée de contact trop réduite. Bien qu'il faille peut-être aussi tenir compte de certains métabolites, il ne semble pas possible, à l'heure actuelle de connaître le taux d'un médicament (en particulier le MTX) dans le parenchyme cérébral (encore moins les taux intracellulaires), cependant son taux dans le LCR pourrait s'avérer un reflet fiable et utile.

Nous avons vu, dans le chapitre consacré au méthotrexate, les conclusions de Borsi et Moe (1987, 65) sur la pharmacocinétique du MTX (certes obtenues dans des conditions différentes : population d'enfants et de jeunes adultes, atteints de LAL, doses allant de 5 à 8 g/m²) rapportant une relation entre les taux de MTX dans le LCR et dans le sang, et ceux de Hiraga et al. (1999, 222) relatant une liaison entre les pics de concentration sanguine et la concentration du MTX dans le LCR, ainsi que la diminution de ces dernières à partir de la troisième cure (intervalle de 2 semaines entre les cures) et l'efficacité thérapeutique (reflétée par la réduction de la taille tumorale). Nous pourrions peut-être envisager une étude (dont il reste à déterminer les conditions et les modalités) où, dans un premier temps nous chercherions à connaître la pharmacocinétique du Méthotrexate dans le LCR de patients atteints de LCP et traités par des doses de 1 à 3 g/m² (comme dans le protocole EORTC). Des prélèvements multiples de LCR seraient réalisés dans les heures puis les jours suivant les injections IV (et peut-être intrathécales) de façon à déterminer leurs modifications au cours de chaque cure, tenter de relier ces évolutions (au cours de chaque cure) et celles entre les cures à l'efficacité thérapeutique (approchée par l'imagerie et peut-être la biologie) d'une cure à

Tableau M : Toxicité aiguë des différents traitements étudiés dans ce travail.

Etudes	Toxicités				
	érythrocytaire	plaquettaires	leucocytaires	Neutropénies fébriles	Infections et décès
Glass et al. (1994, 192)	Transfusions sanguines dans 12 % des cures	8 % des cures	30 % de grade 3-4	6 %	2 % pneumopathies
Abrey et al. (1998, 2)	Myélotoxicité dans 100 %, 6 % des cures nécessitèrent une transfusion globulaire			3 % des cures	2 décès par infection à pneumocystis carinii et 1 d'une pneumopathie autre.
Bessell et al. (1996, 46)	Principalement thrombopénies, en rapport avec la cytarabine			1 cas de grade 4 sur 32	20 % des patients présentaient une infection dont 3 chocs septiques dont 2 mortels
Schultz et al. (1996, 406)	80 % des patients ont eu une toxicité hématologique de grade inférieur ou égal à 2, sauf 2 patients (grade 3). 4 patients sont décédés de complications infectieuses fatales.			42 % des cures sont accompagnées d'une neutropénie	2 % des patients souffrent de septicémies et 7,6 % décèdent d'infections
Glass et al. (1996, 193)	Myélotoxicité de grade 3-4 dans 38 % des cures			6 %	6 % de pneumopathies
Desablens et al. (1996, 146)					47 septicémies dont 8 fatales (104 patients)
Blay et al. (1995, 54)	96 % des cures sont suivies d'une myélosuppression, dans 20 % des thrombopénies de grade 4, justifiant des transfusions plaquettaires			89 % des patients ont présenté des neutropénies fébriles	2 cas de septicémie dont 1 mortel, 1 cas d'abcès cérébral
Brada et al. (1998, 70)		Anémie justifiant une transfusion pour 14 % des patients	De grade 4 pour 20 % des patients		1 septicémie au cours d'une neutropénie entraînant le décès, 22 septicémies pour 15 patients (31 au total)
Chamberlain et al. (1990, 86)	Myélosuppression modeste dans 14 % des cures				
Shibamoto et al. (1990, 410)	4 % des patients ont une toxicité hématologique				
Cher et al. (1996, 97)		2 cas de thrombopénie de grade 2 (19 patients au total)			
Hoang Xuan et al. (1997, 227)	20 % des patients avaient une myélotoxicité de grade 4				5 % des patients avaient une septicémie
Cheng et al. (1998, 96)		De grade 3-4 dans 24 % des cures	De grade 3-4 dans 47 % des cures		2 septicémies mortelles au cours d'une neutropénie fébrile
Sandor et al. (1998, 399)				50 % des cures sont compliquées de neutropénie de grade 3-4	
Dahlborg et al. (1996, 120) 58 patients				4 % des patients ont présenté une fièvre granulopénique	1 septicémie et 1 pneumopathie mortelles, 4 septicémies

l'autre, et ultérieurement au devenir de chaque patient. Ces modifications permettraient de disposer d'« abaques » qui autoriseraient dans un second temps et pour d'autres patients, à partir du (des) taux obtenu (s) lors d'un (ou de deux, en fonction de la cinétique du MTX dans le LCR) prélèvement (s) dans le LCR à des moments précis par rapport à l'administration du produit, des adaptations des doses de MTX ultérieurement injectées au sein d'une même cure ou lors des cures suivantes. Ces adaptations « individuelles » des doses de MTX à chaque patient permettraient peut-être de contourner ces difficultés d'ordre pharmacologiques. Nous verrons que ces adaptations à visée d'efficacité thérapeutiques pourraient aussi s'avérer utiles en matière de prévention de la neurotoxicité cognitive.

Toxicités des traitements.

La toxicité des médicaments antinéoplasiques est d'une importance toute particulière chez les personnes âgées (Blummenthal et al. 1998, 59), les plus concernés par le LCP. Cela serait dû à des modifications de la pharmacocinétique liées à l'âge, à l'augmentation du tissu graisseux et la diminution de la masse maigre, avec par conséquent des pics sanguins plus grands et des demi-vies plus courtes pour les agents hydrosolubles par diminution du volume de distribution, tandis que ce dernier augmentant pour les agents liposolubles les taux plasmatiques sont plus bas et les demi-vies plus longues. Avec un fréquent appauvrissement de la nutrition, la protidémie peut être diminuée, affectant le transport des certains médicaments. Le métabolisme hépatique est affecté progressivement à la réduction pondérale de l'organe. De nombreux agents ont une excrétion biliaire ou rénale, la diminution de l'excrétion rénale par diminution du taux de filtration glomérulaire est liée à l'âge, nécessitant des ajustements thérapeutiques. Le vieillissement est associé à une diminution du tissu médullaire diminuant la tolérance à un traitement myélosuppresseur. Il est aussi nécessaire de tenir compte de la comorbidité, de la polymédication et des troubles métaboliques associés.

Toxicité aiguë (Tableau M).

La toxicité aiguë neurologique sera exposée avec la toxicité neurologique.

Toxicité médullaire.

Dans notre étude, sur 174 cures, une toxicité de grade 3 ou 4 leucocytaire survient dans 1 cas, érythrocytaire dans 2 cas (ayant dans un nécessité la transfusion de deux culots globulaires), la toxicité plaquettaire dans 4 cas. Une infection n'est pas systématiquement associée à la toxicité leucocytaire, survenant dans 7 cas, elle y est associée dans 2 cas (une de grade 2 et une de grade 1).

Dans les protocoles rapportés une myélotoxicité est fréquente, à des degrés de gravité divers.

Toxicité gastro-intestinale.

Pour Rosenthal et Green (1995, 394) mucite, nausées vomissements et diarrhées sont autolimitées et rarement sévères dans le contexte du LCP. Dans les protocoles étudiés ces complications ne sont jamais mortelles et n'entraînent pas de retard thérapeutique, leur réduction de fréquence est importante depuis l'usage des inhibiteurs de la 5-HT₃. Comme dans notre série, un patient de celle de Bessell et al. (1996, 46) présentait une perforation sigmoïdienne, mais qui dans ce cas entraînait le décès du patient. Le retentissement hépatique est aussi une toxicité digestive potentiellement d'importance. Dans notre étude une hépatite toxique est survenue dans 8 cures (sur 174 cures), elle empêchait la poursuite du traitement dans 1 cas (où elle était associée à une dégradation due à une maladie lymphomateuse progressive). Une hépatite toxique de grade 3 ou 4 survient dans 1 cas (sur 25) de la série de Glass et al. (1994, 192), 1 cas (sur 18) de celle de Glass et al. (1996, 193), 1 (sur 23) de la série de Shibamoto et al. (1999, 411), 1 cas (sur 19) de la série de Cher et al. (1996, 97). Dans certaines études (Cheng et al., 1998, 96) la toxicité hépatique était due à la réactivation du HBV dans 4 cas (sur 19 de la série, 5 patients étant séropositifs pour HBV), elle entraînait le décès dans deux cas et l'arrêt du traitement dans les deux autres. Aucune autre étude ne signale le rôle éventuel de virus hépatotropes dans la survenue d'une toxicité.

Toxicité rénale.

Dans notre étude un patient a présenté une insuffisance rénale aiguë réversible ayant entraîné le report de la dose suivante de 15 jours et la diminution de la dose de 3 à 2 g /m².

Dans les études publiées une insuffisance rénale survient dans 12 % des cures dans l'étude de Glass et al. (1994, 192), dans 1 cas (sur 31) dans le rapport de Abrey et al. (1998, 2), 6 % dans la série de Glass et al. (1996, 193), 6 % de grade 2-3 dans la série de Dessablens et al. (1996, 147), 4 % des patients dans la série de Blay et al. (1995, 54), 31 % des patients ont présenté une atteinte néphrotoxique dans la série de Cher et al. (1996, 97), 10 % des patients et moins de 1 % des cures dans la série de Guha Takurta et al. (1999, 199), 10 % dans celle de Hoang Xuan et al. (1997, 227).

Autres.

Rosenthal et Green (1995, 394) rapportent une alopécie rarement sévère dans le contexte du LCP. A long terme, une altération de la qualité de vie et la survenue de cancers secondaires à l'usage des agents alkylants, une cardiomyopathie aux anthracyclines, pour Recht (1999, 384) des perturbations vasculaires ou métaboliques et la survenue de syndromes paranéoplasiques.

Dans la série de Nelson et al. (1992, 331) étudiant l'activité de la radiothérapie, 1 patient (sur 41) a présenté une toxicité cutanée de grade 4 sous la forme d'une surinfection de plaie avec nécrose ayant nécessité le débridement chirurgical et la greffe. Une infection des plaies est survenue dans deux cas des 19 de la série de Littman et al. (cité par Gonzales et Schuster-Uitterhoeve, 1983, 194).

Dans la série de Freilich et al. (1996, 183) 1 patient (sur 13) décède d'une épidermolyse bulleuse secondaire à la prise de triméthoprime-sulfaméthoxazole en prophylaxie d'une infection à pneumocystis carinii. Deux hémorragies pulmonaires surviennent au cours de l'étude rapportée par O'Neil et al. (1999, 346).

Mussini et al. (1980, 325) rapportent des lésions à type de radiodermite cutanée, plus rarement d'ostéonécrose aseptique de la voûte du crâne, exceptionnellement peut survenir une ostéonécrose du plancher de la selle turcique le plus souvent en cas de radiothérapie centrée sur la loge hypophysaire, il en est de même pour les rares déficits hypothalamo-hypophysaires (Levin, 1997, 284) ; ceux-ci, souvent masqués dans la population âgée et de diagnostic difficile, pourraient être plus fréquents que signalés dans la littérature.

Comme déjà signalé l'irradiation crânio-spinale favorise la survenue d'une myélotoxicité, dans la série de Mendenhall et al. (1983, 313) après irradiation crânio-spinale un patient (sur les quatre recevant ce traitement) développe une neutropénie et un autre une pancytopénie.

Toxicité neurologique.

Les articles que nous avons consulté rassemblent des données sur des indications thérapeutiques multiples, des traitements variés (modalités de délivrance et associations thérapeutiques), très peu s'adressant spécifiquement à la toxicité neurologique au cours du LCP. Ceci explique que des variations existent entre leurs données, et la réalité du LCP qui reste encore méconnue.

Price et Jamieson (1975, 377) puis Bleyer et al. (1981, 58) classent en trois catégories les troubles neurologiques survenant dans les suites des traitements par méthotrexate et / ou radiations ionisantes en fonction du moment de leur survenue : la toxicité aiguë survenant dans les quelques heures à quelques jours suivant l'administration de la chimiothérapie, la toxicité sub-aiguë dans les quelques jours à quelques semaines suivant la chimiothérapie, la toxicité tardive dans les mois ou années suivant le traitement. En général les formes aiguës ou sub-aiguës sont bénignes ou / et réversibles, les formes tardives étant plus sévères et souvent permanentes. Cependant il y a des exceptions et des interpénétrations entre ces types de toxicité, avec des troubles précoces ou subaigus se prolongeant ultérieurement comme des troubles tardifs. Pour Pradat et al. (1994, 374) les effets immédiats des radiations sont liés aux modifications fonctionnelles des cellules, les effets retardés étant dus à une altération du DNA entraînant des mitoses létales pour les cellules, la durée de survenue des lésions étant corrélée à la durée du cycle cellulaire des cellules endothéliales et stromales (seules à se diviser dans le cerveau).

L'apparition de l'IRM avec son meilleur potentiel de résolution de la substance blanche a permis une détection plus précoce des leucoencéphalopathies. Parallèlement les descriptions anatomopathologiques se sont étayées. Ces lésions sont observées après radiothérapie crânienne, usage de médicaments dont certains antinéoplasiques tels que le méthotrexate, et le contact avec certains toxiques environnementaux. Le pronostic peut être favorable même en cas d'atteinte de la myéline à conditions que les axones soient épargnés (Filley, 1999, 177). La diversité des produits en cause laisse à penser que les mécanismes sont probablement variés.

Toxicité neurologique aiguë.

Dans notre étude des éléments évocateurs de neurotoxicité aiguë ont été observés chez trois patients. Une patiente a présenté une hypersensibilité sensorielle de l'ouïe, du goût et de l'odorat. Cette patiente a évolué vers une neurolymphomatose atteignant notamment le V et le VII (ce qui fait évoquer le rôle de la maladie dans la survenue de complications thérapeutiques ou de séquelles). Une patiente présente, après chaque injection intrathécale de MTX, une somnolence et un syndrome confusionnel discret, spontanément régressifs en vingt quatre heures. Cette patiente décédera d'une hémorragie intratumorale 49 jours après le début du traitement d'attaque. Une patiente a présenté, suite à une dose de MTX systémique, un épisode de dyspnée *sine materia* (élimination d'une embolie pulmonaire par angio-scanner).

Bien que cela puisse être intégré dans un chapitre de complications infectieuses, 1 patient (sur 41) de la série de Nelson et al. (1992, 331) a présenté suite à la radiothérapie une encéphalite herpétique et 1 (sur 52) de la série de Schultz et al. (1996, 406) a présenté une LEMP. Dans la série de Blay et al. (1995, 54) 1 patiente (sur 25) ayant été victime d'un abcès cérébral quelques années au préalable a vu une récurrence mortelle de celui-ci en cours de traitement.

Des phénomènes de neurotoxicité aiguë sont présentés dans 1 cas (sur 32) de la série de Bessell et al. (1996, 46), 1 cas (sur 31) de la série de Brada et al. (1998, 70), 3 cas (sur 58) de la série de Dahlborg et al. (1996, 120) où les patients étaient traités par RBHE.

La survenue d'une neurotoxicité aiguë au cours d'une radiothérapie crânienne est rare (Bleyer et al., 1981, 58) et généralement modérée (en rapport avec un œdème plus ou moins généralisé), se manifestant par des nausées, des vomissements, des céphalées, des sensations vertigineuses, et une anorexie, parfois une somnolence ou une confusion. Occasionnellement peuvent survenir une exacerbation des déficits neurologiques préexistants et des signes plus importants d'hypertension intracrânienne. En général, ces complications régressent spontanément ou avec une corticothérapie (Uldry et al., 1991, 441). La chimiothérapie peut être en cause, Cain et al. (1998, 79) décrivent un cas de leucoencéphalopathie aiguë survenue à J 10 après administration d'une cure de CHOP secondairement associée à de hautes doses de corticoïdes. La description ressemble à ce qui est ailleurs exposé comme une leucoencéphalopathie postérieure (Lamy et Mas, 2001, 270). Dans ce type de complication le mécanisme physiopathologique (étudié dans l'encéphalopathie hypertensive) fait intervenir une perturbation de la régulation du tonus vasculaire cérébral en particulier artériolaire (la circulation cérébrale postérieure étant moins richement innervée en fibres sympathiques que la circulation antérieure), entraînant une augmentation de la pression hydrostatique et une extravasation des protéines plasmatiques et des fluides au travers de la BHE.

Après administration systémique de méthotrexate, une encéphalopathie aiguë transitoire peut être observée dans les quelques jours suivant l'administration du traitement, elle associe une confusion, une somnolence, des signes neurologiques focaux et une épilepsie (Schlegel et al., 1999, 404). Les anomalies se résolvent en quelques jours. Des zones hypodenses de la substance blanche et des hypersignaux en T2 peuvent être détectés chez les patients recevant du MTX à hautes doses (jusqu'à 80 % en IRM après 8 g/m²), les signes se résolvent en quelques jours. Une leucoencéphalopathie peut aussi survenir plus tardivement, mais les symptômes peuvent aussi être plus discrets et uniquement détectés par les tests neuropsychologiques. Le rôle de la séquence radiothérapie et méthotrexate est discuté et non confirmé par d'autres auteurs.

Le traitement combiné associant radiothérapie et méthotrexate Intrathécal ou à hautes doses délivrées en IV peut entraîner une encéphalopathie sévère dans les heures suivant la première séance de radiothérapie après une ou deux doses de MTX intrathécal (Bleyer et al., 1981, 58).

Bleyer et al. (1981, 58) évoquent un rôle potentiellement toxique pour la vincristine, la prednisone, la L-asparaginase et la cytarabine. Chastel et Mabin (1996, 94) signalent la survenue d'une maladie démyelinisante cérébrale durant un traitement adjuvant par lévamisole pour un mélanome malin cutané (rapporté par Kimmel et al., 1995). Cette toxicité apparaît après 5 semaines de traitement et ressemble à une leucoencéphalopathie inflammatoire multifocale comme celle survenant chez les patients traités par 5 FU et

lévamisole pour cancer du colon. Les auteurs rappellent un cas décrit par eux-mêmes de patient traité par lévamisole seul pour maladie de Fanconi et décédant d'une encéphalopathie aiguë. Dans ce cas le rôle de l'entérovirus 71 était évoqué.

La physiopathologie des modifications aiguës est attribuée aux effets directs de la prolifération des oligodendrocytes résultant en une démyélinisation transitoire et des modifications temporaires de la barrière hémato-encéphalique, ainsi qu'à une perte de l'architecture des capillaires. La perte de l'architecture vasculaire apparaît initiale puis surviennent les fuites et les modifications gliales et oligodendrocytaires (Schultheiss et al. , 1995, 405). Les modifications apparaissent vers deux semaines et persistent jusqu'à six semaines, puis régressent vers 8 à 12 semaines et parfois progressent entre 16 et 24 semaines. En IRM les éléments corroborent ces observations. Les lésions radio-induites sont généralement restreintes à la substance blanche, nécrose de coagulation et démyélinisation sont les éléments dominant sous-tendus par les altérations des cellules endothéliales et une nécrose fibrinoïde des artérioles.

Après injection intrathécale de méthotrexate, une méningite aseptique peut survenir dans 10 % des cas, elle est généralement autolimitée (Schlegel et al. ,1999, 404). Une crise comitiale au cours de l'administration intraventriculaire est rare. Exceptionnellement peut survenir une myélopathie aiguë ou subaiguë avec para ou tétraparésie rapidement ascendante, elle est généralement irréversible. De même après irradiation, une myélopathie précoce et transitoire peut survenir entre deux et six mois, elle régresse habituellement sans laisser de séquelles. Une myélite aiguë est une complication exceptionnelle, en rapport avec un infarctus médullaire aigu sur vasculite post-radique. Une atteinte du motoneurone est une complication rare d'une irradiation de la moelle lombaire et de la queue de cheval. Il existe une paraplégie flasque d'installation progressive avec fasciculations et amyotrophie, mais habituellement sans atteinte de la sensibilité ni troubles sphinctériens (Uldry et al. , 1991, 441).

Toxicité neurologique sub-aiguë.

Les réactions retardées précoces seraient dues à des lésions de démyélinisation temporaire (accompagnées d'hémorragies pétéchiales) disséminées dans la substance blanche (Schlegel et al. 1999, 404), secondaires à l'activité des radiations sur les oligodendrocytes ou sur la perméabilité capillaire (Levin , 1997 , 284). Pour Bleyer et al. (1981, 58) la neurotoxicité sub-aiguë débute dans les semaines suivant la fin du traitement (six à douze semaines après l'irradiation), principalement en cas de RET. Le tableau est dominé par des épisodes prolongés d'apathie et de somnolence, sont décrits des modifications du caractère, la survenue de troubles confusionnels, de sensations vertigineuses, nausées, malaise, anorexie, instabilité, fièvre, dysphasie, ataxie, œdème papillaire transitoire et exacerbation d'un déficit neurologique préexistant. Le LCR peut montrer une pleïocytose. Les symptômes seraient totalement réversibles en une à trois semaines lorsque les doses sont de 18 à 24 Grays et en 4 à 6 semaines lorsqu'elles sont plus élevées atteignant 40 à 50 grays en fractions de 1,8 à 2 grays, mais sont parfois progressifs et irréversibles (Schlegel et al. , 1999, 404). Le scanner X peut montrer des hypodensités diffuses de la substance blanche, parfois avec une prise de contraste focalisée en rapport avec la RBHE. La symptomatologie et les anomalies radiologiques sont généralement réversibles en quelques semaines. Il existe des cas d'évolution fatale, dans l'encéphalopathie irréversible, les troubles s'aggravent rapidement avec un mutisme akinétique, des crises épileptiques et un coma, la survie étant habituellement inférieure à six mois. Les troubles seraient en rapport avec des lésions primitives de l'endothélium vasculaire.

Après méthotrexate à hautes doses peut apparaître une encéphalopathie mimant un AVC. Pouvant survenir quelques jours après le traitement, mais le plus souvent après la deuxième ou la troisième cure (Mac Donald, 1991, 297) elle peut associer épilepsie, confusion, hémiparésie, les déficits peuvent être fluctuants ou migratoires (Bleyer, 1981, 58), les troubles de la conscience sont décrits pouvant aller jusqu'au coma. Les signes sont transitoires et spontanément régressifs en quelques jours.

Après irradiation de la moelle épinière ou MTX intrathécal (Schlegel et al. , 1999, 404) on peut observer un signe de L'hermitte, voire une tétraparésie ou une paraparésie ascendante, eux aussi habituellement régressifs en quelques semaines. Les corticoïdes pouvant accélérer le retour à la normale.

Toxicité neurologique chronique.

Dans notre étude, en l'absence d'échec thérapeutique, suite à la chimiothérapie 4 patients présentent une leucoaraïose et une atrophie cortico- sous corticale dont deux ont aussi une altération des fonctions

supérieures (préalable au traitement dans les deux cas et s'améliorant partiellement pour l'un en cours de traitement), 2 présentent une leucoaraïose sans atrophie. Suite à la radiothérapie un des trois patients survivants présente une leucoaraïose, apparue à l'examen de la 94^{ème} semaine, sans altération des fonctions supérieures au moment de la clôture du recueil de données.

Une neurotoxicité tardive est observée dans la presque totalité des séries étudiées, la survenue d'une toxicité tardive est en relation avec le prolongement de la survie (De Angelis et al. , 1999, 133) et il devrait être tenu compte de celle-ci dans chaque série. 3 patients sur 26, dont 1 mortelle, de la série de De Angelis et al. (1992, 128) . Dans la série de Abrey et al. (1998, 2) 10 patients sur 31 présentaient une neurotoxicité tardive du traitement, conduisant au décès pour 4 , 2 autres présentaient une maladie cérébro-vasculaire et 4 une récurrence lymphomateuse. Cependant il doit être tenu compte du fait que le protocole utilisé par De Angelis et al. (1992, 128) semble avoir une neurotoxicité majeure comparée aux autres traitements (hormis le VEPA utilisé par Shibamoto et al. , 1990, 410). Schlegel et al. (1999, 404) publient une des rares études consacrées aux séquelles neurologiques des traitements du LCP, en dehors de celles de la chirurgie. Les 28 patients recevaient des traitements variés, 10 une radiothérapie, 4 un traitement combiné et 11 seulement une chimiothérapie. Respectivement 3, 3 et 0 présentaient des altérations cliniques pouvant être rapportées à une neurotoxicité progressive et irrémédiable. Une démence est observée chez 1 patient de la série de Nelson et al. (1992, 331) comportant 41 patients, 2 patients sur 49 de la série de Shibamoto et al. (1999, 411).

Une radionécrose chez 1 patient de la série de Nelson et al. (1992, 331), pour 1 patient (sur 25) dans la série de Glass et al. (1994, 192) , 2 patients sur 49 de la série de Shibamoto et al. (1999, 411) Une leucoencéphalopathie chez 1 patient de la série de Nelson et al. (1992, 331), pour 1 patient (sur 25) dans la série de Glass et al. (1994, 192), 1 patient (sur 22) de la série de Sarrazin et al. (1995, 400), 1 cas (sur 52) dans la série de Schultz et al. (1996, 406) , 1 sur 18 de la série de Glass et al. (1996, 193) , 5 cas (sur 104) de la série de Dessablens et al. (1996, 147) , 1 sur 13 de la série de Freilich et al. (1996, 183) , 1 sur 18 de la série de Boïardi et al. (1996, 61).

Des troubles neuro cognitifs sont présents chez 4 patients (sur 22) de la série de Sarrazin et al. (1995, 400) , 2 sur 32 de la série de Bessell et al. (1996, 46) , 1 cas (sur 52) dans la série de Schultz et al. (1996, 406) , 3 sur 10 de la série de Brada et al. (1990, 69) , 3 sur 25 de la série de Hji Yiannakis et al. (1995, 223) , 3 sur 14 de la série de Sandor et al. (1998, 399) , aucun des séries de Guha –Takurta et al. (1999, 199) , de Cheng et al. (1998, 96) , ou de celles relatant les résultats de la RBHE.

En dehors de ces variétés de complications neurologiques et sans pouvoir faire la part entre ce qui revient au traitement et ce qui revient à la maladie ou à ses séquelles, un syndrome parkinsonien est observé dans la série de Glass et al. (1994, 192), et un autre entraînant le décès dans celle de Glass et al. (1996, 193)

Pour aucune de ces séries nous n'avons été capables de mettre en évidence le rôle particulier d'une molécule, d'une dose, d'une association ou d'un intervalle entre les cures favorisant la survenue d'une de ces complications. Cependant le MTX à hautes doses provoquant des tableaux proches, il est couramment admis que cette drogue intervient très probablement, même si elle n'est pas la seule à jouer un rôle. Enfin il doit être tenu compte du fait de tableaux clinico-radiologiques souvent identiques au cours de récurrences lymphomateuses ou /et de manifestations tardives de neurotoxicité (Abrey et al. , 1997, 1).

Les études ultérieures devraient pouvoir prendre en compte l'évolution neurocognitive des patients à l'aide de tests spécifiques d'évaluation comme l'on fait Crossen at al. (1992, 115) pour le LCP ou Capet et al. (200, 83) pour d'autres pathologies.

Neurotoxicité.

Nous voulons ici regrouper les données présentées comme communes à tous les types de neurotoxicité tardives. Nous verrons ultérieurement les particularités de chacune, lorsqu'elles sont révélées par des travaux centrés sur ces sujets particuliers.

Discuter une éventuelle relation entre l'apparition d'une toxicité neurologique tardive et l'efficacité thérapeutique reste très délicat. En effet, l'apparition de celle-ci étant fonction du temps écoulé depuis la chimiothérapie, il est certain qu'elle va être observée plus facilement chez les survivants et plus encore chez les survivants à long terme. Dans notre série la leucoencéphalopathie apparaît au cours du traitement ou dans un délai de plusieurs mois après celui-ci (mais le recul évolutif est relativement court). De plus, les patients présentant une maladie persistante (non complètement éradiquée) ne peuvent être strictement pris en compte comme ayant une leucoencéphalopathie puisque la tumeur elle-même peut donner des images

neuroradiologiques identiques, même l'analyse anatomopathologique ne permet pas toujours de différencier les deux processus pathologiques, la biopsie pouvant être faite à côté d'une tumeur qui, elle, pourrait être la cause des signes observés en clinique ou en imagerie (aucun de nos patients n'a subi de prélèvement biopsique dans ce contexte).

Par ailleurs la neurotoxicité est-elle due à la radiothérapie ou /et à la chimiothérapie. Ou bien existe-t-il une participation de la maladie elle-même (dans notre étude, les deux patients qui présentent des troubles neurocognitifs après le traitement présentaient ces anomalies préalablement au traitement et celui-ci apportait une amélioration chez un), soit par destruction directe des réseaux neuronaux du fait de sa présence, soit peut-être par relargage de produits contenus dans les lymphocytes tumoraux ou d'autres cellules détruites par le traitement tels que les cytokines, soit encore par défaut de renouvellement cellulaire cérébral par destruction des cellules péri-épendymaires souches des cellules cérébrales ou de certaines de leurs dérivées immédiates ou proches ? . La toxicité est-elle ou non en rapport avec la possible origine commune des lignées cellulaires neuronales, astrogliales, oligodendrocytaires et lymphoblastiques (lymphocytaires) cérébrales ? .

Les mécanismes potentiels (non exclusifs et exposés à propos de la radiothérapie) seraient selon Delattre et Poisson (1991, 141) :

- Une hydrocéphalie à pression normale. Le tableau clinique est évocateur (troubles mnésiques, troubles de la marche et parfois troubles sphinctériens) associés à une dilatation ventriculaire et des hypodensités de la substance blanche périventriculaire sans mesure avec le degré d'atrophie corticale en TDM , et des cas sont décrits où la ponction lombaire évacuatrice améliore les symptômes. Elle serait due à des lésions des plexus choroïdes ou des granulations de Pacchioni.

- Une leucoencéphalopathie incriminée en raison des données cliniques (démence sous-corticale), radiologiques (leucoaraïose) et pathologiques (démyélinisation et spongieuse de la substance blanche). Elle serait due à une radiosensibilité accrue des oligodendrocytes et / ou à des lésions radio-induites persistantes de la barrière hémato-encéphalique (endothélium vasculaire) à l'origine d'un œdème chronique de la substance blanche. Cette dernière hypothèse pourrait être supportée par la faible toxicité neurocognitive observée au cours de la chimiothérapie avec RBHE. Au cours de celle-ci nous avons vu que les cellules endothéliales vasculaires étaient rétractées sur elles-mêmes et qu'elles étaient l'objet de perturbations métaboliques, ces phénomènes pourraient réduire la toxicité du méthotrexate sur ces cellules.

- Une atteinte fonctionnelle corticale, envisagée sur des données expérimentales suggérant qu'une radiothérapie cérébrale à dose conventionnelle peut entraîner d'importantes altérations du métabolisme cérébral du glucose dans le cortex frontal sans traduction pathologique en microscopie optique. Des études en caméra à positons suggèrent également que la radiothérapie et la chimiothérapie altèrent de façon durable le métabolisme cérébral.

Facteurs favorisants.

Dans notre étude, portant sur un faible nombre de cas, l'association entre atteinte lymphomateuse périventriculaire initiale et survenue ultérieure d'une leucoencéphalopathie approche le degré de significativité statistique ($p = 0,097$), alors que l'existence d'une vasculopathie préalable, la toxicité sur les autres lignées, l'âge au moment du diagnostic, l'index de Karnofsky, la leucocytose, la vitesse de sédimentation à la première heure, le taux de protéine C réactive, ceux de LDH et de $\beta 2 \mu$ dans le plasma et le LCR, la protéinorachie, l'index de cytorachie ne semblent pas être liés à la survenue de signes de leucoencéphalopathie. La dose de méthotrexate IV de plus de 2 g/m^2 pourrait être un facteur de survenue d'un de ces signes ($p = 0,075$).

Blay et al. (1998, 57) après un suivi de 76 mois rapportent une incidence de neurotoxicité tardive de 26 % à 6 ans avec une médiane de survie de 12 mois depuis le diagnostic de démence, et ce que le traitement comporte du méthotrexate à hautes doses suivi d'une radiothérapie ou un autre type de traitement. L'incidence de la neurotoxicité était de 4 % à 12 mois et 26 % à 68 mois, en analyse multivariée le rôle de la dose de plus de 59 grays et la séquence du traitement combiné étaient des facteurs de risque. La dose de radiation est un facteur universellement reconnu même si l'existence d'un seuil ne l'est pas. Pour Blay et al. (1997, 56) une dose supérieure à 50 grays augmente de façon nette le risque de leucoencéphalopathie, pour Levin (1997, 284) 4 % à 9 % des patients recevant une RET de 50 à 60 grays en fractionnement conventionnel ont une radionécrose focale et 10 à 22 % à l'autopsie, pour Ferreri et al. (1995, 174) une dose tumorale supérieure à 55 grays apporte un risque inacceptable de radionécrose cérébrale. Pour Delattre et al. (1994, 140) la dose de radiation par fraction est importante (de nombreux auteurs s'accordent pour admettre

que 55 grays en fractions de 1,7 à 2 grays sont acceptables). Pour ces auteurs une démence tardive survient après radiothérapie prophylactique du cancer pulmonaire à petites cellules et polychimiothérapie (Méthotrexate, nitrosourées, adriamycine, procarbazine) administrées concomitamment, après radiothérapie non conventionnelle des métastases cérébrales ou irradiation cérébrale des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires. La démence tardive survient dans 10 % des cas après radiothérapie de 60 grays en fractions de 1,8 grays en radiothérapie focale dans les gliomes ou 30 grays en fractions de 3 grays en RET dans le traitement des métastases cérébrales. Les facteurs favorisants sont la RET, l'âge, la chimiothérapie et notamment les nitrosourées. Alors que dans l'étude de Aupérin et al. (1999, 22) la radiothérapie cérébrale prophylactique du cancer à petites cellules (RET) avec des doses allant de 8 à 40 grays étudiée chez 350 patients n'apportait pas plus de complications neuropsychiatriques que l'absence de radiothérapie. Pour Ferreri et al. (1995, 174) la radiothérapie hyperfractionnée dans le LCP serait pourvoyeuse d'une neurotoxicité inacceptable.

Certains facteurs sont propres aux patients. Des facteurs de risque «vasculaire», HTA, diabète, hyperlipémie (Pradat et al., 1994, 374), Delattre et al. (1994, 140) rapportaient le rôle d'une maladie de Cushing préexistante (dans notre étude nous n'avons pas pu mettre en évidence celui d'une corticothérapie préalable). Comme précédemment rapporté (De Angelis et al., 130) l'âge est un facteur de risque de leucoencéphalopathie, en particulier dans le très jeune âge (Delattre et al., 1990, 139) ou au-delà de 60 ans, et même pour certains 50 ans. Ces facteurs se combinent, dans l'étude de Sandor et al. (1998, 399) 3 patients adultes atteints de LCP, les trois plus âgés sur 14 développèrent une neurotoxicité après RET et aucun en cas de chimiothérapie seule. En fait il semble que, chez l'adulte, l'incidence de la neurotoxicité soit une fonction continue de facteurs de risque au mieux reflétés par l'âge, et qu'il n'y ait pas de limite en dessous de laquelle la neurotoxicité soit nulle. Dans l'étude de De Angelis et al. (1999, 133) la neurotoxicité était directement reliée à l'âge avec 100 % de neurotoxicité tardive chez les patients de 60 ans et plus, à 24 mois du diagnostic contre un risque maxi de 30 % à 96 mois pour ceux de moins de 60 ans. Dans celle de Blay et al. (1996, 55) 12 des 226 patients (5,3 %) développent une neurotoxicité tardive, incidence projetée de 4 % à 12 mois, 26 % à 68 mois du diagnostic. Une dose de radiation de 50 grays ou plus et la séquence étaient des facteurs de risque indépendants. Ils ne trouvèrent pas que ce fût le cas de l'âge ou du choix des agents cytotoxiques, mais le rôle potentiel de biais tels que l'évolution de la maladie lymphomateuse invisible et du faible effectif doivent être pris en compte.

D'autres sont reliés au traitement, la RET, l'association d'une chimiothérapie notamment à base de nitrosourées sont des facteurs de risque. L'usage d'un réservoir d'Ommaya réduirait la toxicité systémique mais au prix d'une augmentation de la toxicité neurologique, en particulier avec le méthotrexate et la cytarabine en cas d'hydrocéphalie non toujours dépistée par la neuro imagerie, et l'administration intra-artérielle ne semble pas réduire la toxicité systémique. (Levin, 1997, 284). Alors que l'association radiothérapie et méthotrexate est pour la plupart des auteurs associée à un risque supérieur de neurotoxicité tardive à celui encouru lors de la radiothérapie ou la chimiothérapie, Kähkönen et al. (2000, 241) rapportent que l'adjonction d'une radiothérapie cérébrale à une chimiothérapie au cours du traitement prophylactique neurologique des leucémies aiguës de l'enfant n'augmente pas la fréquence des déficits neurocognitifs ni des perturbations du métabolisme cérébral du glucose (mesuré en FDG-TEP), mais que ces deux anomalies sont reliées à la leucocytose initiale. Bien que cette étude soit discutée (Chastagnier, 2000, 93), qu'il s'agisse de maladie différente du LCP et d'une population non directement comparable, cette constatation doit cependant être prise en compte, notamment du fait que les études de neurotoxicité ont beaucoup été réalisées dans ce cadre et que les lésions observées sont identiques, même si les troubles peuvent parfois être différents, peut-être du fait d'états différents de maturation cérébrale: Blay et al. (1998, 57) ne retrouvaient pour facteur de neurotoxicité tardive que la séquence radiothérapie suivie de la chimiothérapie, alors que les composantes de la chimiothérapie ne constituaient pas des facteurs de risque. D'autres auteurs rapportent l'association de vincristine ou de cisplatine et de radiothérapie comme facteur de risque.

Il est possible que le risque de complications toxiques soit aussi fonction du type de prolifération néoplasique et de son extension au sein du SNC. Schultheiss et al. (1995, 405) soulignent le rôle potentiel de l'IL 2 comme facteur neurotoxique sur les lésions radio et ou chimio-induites pouvant être relarguée en grandes quantités au cours du LCP lors d'un syndrome de lyse tumorale. D'autres cytokines pouvant être impliquées dans ce mécanisme, la mort des lymphocytes T par apoptose entraînant aussi la libération de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL 10 et le TGF β (Lau et al., 2001, 276). Onda et al. (1999, 349) étudient 26 cas autopsiques de patients atteints de lymphome du SNC et évoquent le rôle potentiel de la prolifération périvasculaire dans la survenue de lésions endothéliales et plus largement des capillaires dans les lésions radio-induites et plus particulièrement de la radionécrose cérébrale. Il est possible que ces deux derniers facteurs soient combinés.

D'autres facteurs de risque ont été évoqués lors de certains travaux, mais n'ont, à notre connaissance, pas été confirmés par la suite. Nieder et al. (1999, 335) montrent le rôle d'un traitement à la carbamazépine (pour la plupart des patients pris au cours de la RET ou après) comme principal facteur de risque de manifestations cliniques de toxicité tardive (sans relation avec les anomalies neuroradiologiques). Dans leur étude le phénobarbital, la carbamazépine ou la corticothérapie ne semblaient pas avoir de retentissement. Les auteurs remarquent que la carbamazépine peut induire une somnolence apportant un biais lors des examens, mais aussi l'existence de description de cas de démences et d'atrophie cérébrale au cours de ce traitement sans radio ni chimiothérapie. Nous avons vu que les neuroleptiques ou une lithothérapie pouvaient être des facteurs de risque au cours d'une chimiothérapie par RBHE.

Les articles s'intéressant à la toxicité neurologique chez l'enfant ont tendance à mettre en évidence plus de troubles mineurs que chez l'adulte, ce probablement dû au fait que la réalisation de tests d'évaluations neuropsychologiques chez l'enfant est plus systématique que chez l'adulte, mais aussi au fait que le traitement des LAL de l'enfant (source principale de données) a connu une efficacité grandissante et que les survivants à long terme sont plus nombreux que les survivants de tumeurs cérébrales découvertes à l'âge adulte.

Dans l'étude de Corry et al. (1998, 110) portant sur le LCP, à la date de clôture, 14 patients (23 %) étaient encore en vie, 15 décédaient avec des diagnostics reliés au traitement (10 ayant seulement reçu une radiothérapie et 5 une radiothérapie et une chimiothérapie), 1 d'une infection sur dérivation ventriculopéritonéale, 7 de démence (4 ayant eu une radiothérapie et 3 un traitement combiné). 4 / 7 avaient reçu une dose au volume cible de 55 Gy et deux reçurent une chimiothérapie, sur les 19 patients recevant 55 Gy au volume cible et 6 recevant aussi une chimiothérapie.

Enfin, à l'heure actuelle, on ne sait pas si la neurotoxicité qui semble toucher principalement le sujet âgé, est liée à l'âge au moment de l'administration du traitement, ou si celle-ci se manifesterait plus tard chez les patients traités lorsqu'ils étaient plus jeunes.

Nous évoquons plus loin l'activité anti folique du méthotrexate et la possibilité qu'il induise une hyperhomocystéinémie intervenant dans la survenue d'une MTEV, hors cette anomalie métabolique vient récemment d'être mise en cause dans la survenue de démences (Seshadri et al., 408, 2002). Il serait intéressant d'étudier une éventuelle relation entre l'évolution des taux d'homocystéine sanguins et dans le LCR (mais aussi d'acide folinique censé protéger les cellules non néoplasiques, et de MTX) en cours de traitement et la survenue d'une démence ultérieure. Ceci pourrait être fait au cours de l'étude que nous avons envisagée afin de pouvoir adapter les doses de Méthotrexate à des fins thérapeutiques. Si une relation était établie, les effets toxiques du traitement pourraient-ils être prévenus par une supplémentation en acide folique ou en THF au long court ?, délivrés selon quels protocoles ?, voire d'autres molécules agissant d'une manière identique (mais ayant une pharmacologie différente) ou non. L'absence de relation entre l'hyperhomocystéinémie et la survenue de neurotoxicité tardive ne permettrait pas de disculper le MTX qui pourrait agir au niveau cellulaire (endothéliale par exemple) selon un mécanisme peut-être identique ou partiellement commun.

Nous ne développerons pas certaines incertitudes concernant ce trouble métabolique et en particulier son taux sanguin maximal en dessous duquel il n'y a pas de manifestations, ou le recours éventuel à un test (de dépistage) à la méthionine.

Radionécrose.

La radionécrose cérébrale est la complication la plus fréquente (Bleyer et al., 1981, 58), son incidence étant de cinq à quinze pour cent des irradiations de l'encéphale, et peut survenir six mois à sept ans après la radiothérapie, habituellement entre un et cinq ans. Elle survient habituellement dans une zone du cerveau exposée à plus de 60 grays. C'est un accident iatrogène grave, évoluant vers une altération fonctionnelle progressive et bien souvent le décès, elle peut être confondue avec une récurrence tumorale. Elle peut survenir après radiothérapie d'une néoplasie du cuir chevelu ou d'un cancer O.R.L., mais aussi de tumeurs intra cérébrales (lymphome, gliome). Cependant de rares cas identiques et confirmés par l'anatomopathologie ont été décrits au cours de chimiothérapie sans irradiation. Un des cas présentés par Allen et al. (1980, 11) avait une lésion du lobe frontal droit prenant le contraste en TDM, l'examen anatomopathologique du prélèvement biopsique permettant le diagnostic de nécrose cérébrale identique à celles observées au cours des

radionécroses alors que les patients n'avaient reçu qu'une chimiothérapie systémique à base de méthotrexate à hautes doses (8 à 15 g/m²).

Les délais et les conditions de survenue peuvent être variés. Mussini et al. (1980, 325) rapportent un cas de radionécrose cérébrale découverte 32 ans après la radiothérapie conventionnelle d'un adénome hypophysaire (les symptômes évoluant depuis 8 ans avant le diagnostic), Satran et al. (1984, 401) après une radiothérapie localisée n'englobant pas tout le cerveau, Delattre et al. (1990, 139) un cas de radionécrose cérébrale survenant 13 ans après radiothérapie (75 grays) d'un ostéosarcome de la voûte du crâne suivi de méthotrexate (acide folinique, vincristine, adriamycine).

Fréquence.

Dans la série de Hough et al. (1999, 231) 2 patients (11 %) présentent une leucoencéphalopathie dont 1 n'avait pas de LCP à l'examen post-mortem. Valk et Dillon (1991, 445) estiment la prévalence de lésions radio-induites entre 4 et 15 % des survivants, pour Schlegel et al. (1999, 404) elle serait de 5 % après radiothérapie de 50 à 60 grays, mais certaines études citent des chiffres proches de 50 %. Ceci est fonction de la tumeur traitée, des doses de radiation, des traitements associés, de leur séquence d'administration et des moyens diagnostiques. Pour Delattre et al. (1994, 140) 90 % des patients deviennent symptomatiques dans les 5 ans, l'incidence serait de 5 %.

Mac Donald (1991, 297) rapporte la possibilité de survenue de neurotoxicité du BCNU délivré en intra-artériel avec des lésions anatomopathologiques identiques à celles observées au cours de la radionécrose.

Clinique.

Il peut exister une hypertension intracrânienne débutant par des crises épileptiques et une détérioration mentale, mais le plus souvent, après une période de latence de 4 mois à 24 ans (70 % apparaissent dans les deux premières années), le tableau clinique s'installe insidieusement, associant à des degrés variables un déficit intellectuel et des signes neurologiques (troubles de la statique et de la marche, syndrome extrapyramidal représenté par une akinésie, une rigidité asymétrique, des tremblements de repos et /ou d'attitude souvent importants et volontiers inauguraux), un syndrome pyramidal, un syndrome pseudo-bulbaire, des mictions impérieuses évoluant vers l'incontinence), une aphasie. L'évolution clinique est imprévisible, les modifications sont habituellement irréversibles et fréquemment progressives, et l'extension de la nécrose amène au décès dans de nombreux cas. Cependant la résolution de la masse peut occasionnellement être observée, et des patients être stabilisés avec des déficits neurologiques stables. L'état clinique peut mimer celui d'un processus expansif et particulièrement d'une récurrence tumorale dans ce contexte, les lésions de radionécrose ayant tendance à se développer dans les zones préalablement occupées par la tumeur même, en dehors du fait que ces zones peuvent souvent être exposées à la dose maximale d'irradiation (Delattre et al. 1994, 140). Cependant certaines présentations peuvent être atypiques, Delattre et al. (1990, 139) rapportaient la survenue de plusieurs accès de symptômes de migraine accompagnée (survenant à la main gauche) débutant 4 ans avant le diagnostic de radionécrose révélée par une hémiparésie gauche, une hémianopsie latérale homonyme gauche et une négligence visuelle gauche. Le diagnostic différentiel est celui d'un syndrome démentiel survenant chez un patient cancéreux (encéphalopathie métabolique, carencielle ou médicamenteuse, méningite lymphomateuse, leucoencéphalopathie progressive multifocale, encéphalomyélite paranéoplasique, hypopituitarisme post-radique, dépression réactionnelle pseudo-démentielle).

Anomalies biologiques.

La PL peut être normale ou montrer une hyperprotéinorachie modérée (Delattre et al. 1994, 140).

Anomalies radiologiques.

Le scanner X visualise des anomalies de la substance blanche sous la forme d'une zone hypodense étendue avec un œdème vasogénique périphérique et fréquemment un effet de masse, un réhaussement irrégulier, en particulier aux marges de la masse, est possible. S'y associent à des degrés variés une atrophie

corticale, une dilatation ventriculaire. L'artériographie montre une zone avasculaire. L'IRM est plus sensible que le TDM (Delattre et al. 1994, 140). On observe des lésions de la substance blanche périventriculaire sous la forme d'une diminution du signal en T1 et un hypersignal en T2 variable (sous formes de petits foyers en regard des cornes frontales et occipitales ou d'hypersignaux parfois hétérogènes de l'ensemble de la substance blanche hémisphérique) reflétant plus probablement l'augmentation du contenu en eau (ou la perte myélinique chronique), ces images prenant le contraste. Des lésions focales hémorragiques peuvent être observées ainsi que des télangiectasies radio-induites aux marges d'une lésion cérébrale hémorragique, certaines apparaissant calcifiées et montrant une prise de contraste. (Valk et Dillon, 1991, 445). Ces observations restent possibles en l'absence de tout syndrome démentiel). Le plus souvent la lésion siège au site tumoral initial et rarement la radionécrose peut être multifocale d'emblée.

Là aussi des atypies ont été rapportées. Delattre et al. (1990, 139) décrivent en IRM, un hypersignal hétérogène avec prise de contraste annulaire et effet de masse. Richard-Micelli et al. (1997, 389) rapportent deux cas de radionécrose cérébrale d'aspect kystique. Pour ces auteurs la TEP au thallium 201 ou au technétium 99^m- HMPAO permettrait de faire la différence entre récurrence tumorale et radionécrose.

Anatomopathologie.

Pour Delattre et al. (1990, 139) il n'y a pas de différence anatomopathologique entre formes tardives et précoces de radionécrose. La localisation préférentielle est la substance blanche sous forme de foyers de nécrose de coagulation prenant parfois un aspect kystique. A la différence de la leucoencéphalopathie, si elle touche surtout la substance blanche, elle peut aussi atteindre la substance grise (Bleyer et al., 1981, 58). Il existe une démyélinisation étendue des zones nécrosées. On observe des lésions des parois vasculaires avec nécrose fibrinoïde de la paroi, souvent accompagnées de télangiectasies ou de pseudo-télangiectasies, une prolifération endothéliale avec obstruction de la lumière et des infiltrats plasmocytaires périvasculaires. Une réaction gliale de sévérité modérée avec parfois présence d'astrocytes monstrueux pseudo-tumoraux sont des caractéristiques communes. Ces modifications facilitent la survenue d'un œdème. Mussini et al. (1980, 325) quant à eux constatent l'absence complète d'infiltrats périvasculaires. Ils observent une surcharge phosphocalcique de l'endothélium et de la membrane basale des capillaires (répondant à une loi générale en pathologie vasculaire). Pour eux les altérations de la myéline et des oligodendrocytes paraissent en partie indépendantes des atteintes endothéliales, évoquant dans la pathogénie le rôle initial des lésions vasculaires avec troubles de la perméabilité capillaire et celui de certains métabolismes en particulier mitochondriaux.

Delattre et al. (1994, 140) estiment que les lésions sont différentes en fonction du moment d'observation, et qu'il existe un continuum entre elles :

- à la phase aiguë l'anomalie la plus spécifique est la présence d'un infiltrat éosinophile constitué de fibrine située dans une zone hypocellulaire à la jonction substance blanche – substance grise, les lésions vasculaires évocatrices siègent préférentiellement dans la substance blanche et consistent en un épaissement hyalin et souvent une nécrose fibrinoïde des parois avec occlusions, hémorragies et exsudats fibrineux périvasculaires. Une prolifération vasculaire peut s'y associer. Dans le parenchyme il existe une nécrose de coagulation de la substance blanche constituée par la coalescence de multiples foyers. Le foyer de radionécrose est souvent entouré d'une gliose contenant des astrocytes monstrueux d'allure pseudotumorale. Les études post-mortem montrent souvent l'association de zones de récurrences tumorales et de foyers de radionécrose.

- A la phase chronique une partie de la nécrose est résorbée, laissant place à des kystes de taille variable, toutefois à l'inverse des infarctus cérébraux, de larges plages de foyers nécrotiques ne sont pas résorbés et persistent pouvant se calcifier secondairement, les vaisseaux nécrosés sont progressivement remplacés par des télangiectasies, alors que l'épaississement et la hyalinisation des parois vasculaires s'intensifient. Dans le tronc cérébral les lésions peuvent avoir un aspect différent, prenant la forme de petits foyers nécrotiques siégeant dans la substance blanche, souvent minéralisés en leur centre et entourés d'axones éosinophiles. Des lésions similaires peuvent être observées après chimiothérapie et radiothérapie.

Traitements.

En l'absence de traitement le pronostic de la radionécrose est presque toujours fatal. L'efficacité de certains traitements a été rapportée mais jamais constamment confirmée, la corticothérapie, la résection chirurgicale de la zone nécrotique, l'oxygénothérapie hyperbare et les anti-oxydants, la dérivation

ventriculopéritonéale ou ventriculocardiaque semble efficace mais de manière plus souvent temporaire (Glantz et al. , 1994, 191).

De Angelis et al. (1989, 125) rapportent les cas de 12 patients atteints de démence dans les suites d'une radiothérapie encéphalique totale (5 à 36 mois) pour métastases cérébrales. Le traitement comportait de la dexaméthasone pour 4 patients, 2 étaient améliorés, 1 durant quelques semaines et l'autre pendant plusieurs mois. 4 bénéficièrent d'une dérivation ventriculopéritonéale, 3 présentèrent une amélioration incomplète de la marche et du contrôle sphinctérien, et à un moindre degré de la mémoire, durant plusieurs mois pour 2 et jusqu'au décès de survenue rapide pour le troisième. Cette amélioration débutant quelques jours après l'instauration du traitement pour deux et après plusieurs semaines pour le troisième. Une nouvelle amélioration fut obtenue pour deux après réapparition de l'évolution démentielle et reprise de la dérivation. Sur les 7 procédures de dérivation une réduction de la taille des ventricules ne fut observée qu'une fois. Pour Delattre et al. (1990, 139) les perturbations de la BHE secondaire au traitement entraîneraient un œdème vasogénique important et prolongé. La résection chirurgicale permet de supprimer le risque d'œdème mais ne prévient pas la survenue ultérieure de lésions radionécrotiques dans les territoires adjacents ni la démence. Expérimentalement les corticoïdes entraînent une réduction de la perméabilité capillaire dans les foyers nécrotiques. Cliniquement leur efficacité semble documentée, seuls ou en association à la chirurgie, mais entraîne une possibilité de corticodépendance prolongée. Les auteurs rapportent le cas d'un patient présentant une normalisation neurologique en quelques jours sous 80 mg /j de méthylprednisolone. L'examen anatomopathologique confirmait la radionécrose. La corticothérapie était augmentée à 120 mg /j dans un premier temps, puis suivie d'une réduction progressive. Trois mois plus tard un TDM montrait une importante régression tumorale et un an plus tard l'amélioration persistait sous 60 mg /j de corticoïdes. Le traitement de choix semble, pour certains, l'association chirurgie et corticothérapie (Uldry et al., 1991, 441). En cas de dégénérescence kystique d'un foyer une mise à plat avec pose d'un réservoir d'Ommaya et aspirations itératives peut être efficace (Delattre et al. , 1994, 140). Pour Richard-Micelli et al. (1997, 389) l'aspect kystique d'une radionécrose cérébrale serait un argument en faveur de l'indication d'une décompression chirurgicale. Les deux cas décrits par les auteurs ayant une récupération clinique *ad integrum* après exérèse.

D'autres proposent la corticothérapie, éventuellement associée à la chirurgie, la pose d'une valve de dérivation ventriculo-péritonéale, même en cas de dilatation ventriculaire.

Glantz et al. (1994 , 191) rapportent l'efficacité d'un traitement associant héparine suivi de warfarine (TCK et TP à 1,5 fois les témoins) durant 3 à 6 mois, dans le traitements des lésions radio-induites du SNC (8 radionécroses, 1 myélopathie, 2 plexopathies). Une récupération partielle était observée dans 5 cas de radionécrose et pour les deux cas de plexopathies. Un des patients amélioré après radionécrose présenta une récurrence symptomatique après arrêt du traitement et une nouvelle amélioration après sa reprise. L'efficacité thérapeutique semble liée à la précocité de l'instauration du traitement (avant trois mois par rapport au début des signes cliniques). Ces éléments seraient en faveur du rôle des cellules endothéliales dans la survenue de ces lésions.

Leucoencéphalopathies.

De même que dans la présentation des troubles neurologiques tardifs observés parmi les patients que nous avons suivis, nous utiliserons le terme de leucoaraiose pour les modifications neuroradiologiques observées et celui de leucoencéphalopathie pour le tableau associant des troubles cliniques évocateurs à certaines anomalies neuroradiologiques de leucoaraiose. Cette précision est nécessaire car, si elle est généralement admise, certains auteurs emploient indistinctement les deux termes.

Les publications consacrées aux leucoencéphalopathies dues à la radiothérapie crânienne et à certains médicaments utilisés en cancérologie souffrent de nombreuses insuffisances. Plusieurs descriptions des anomalies, en particulier neuropathologiques, rencontrées au cours des leucoencéphalopathies dans les suites des traitements portent sur des séries de jeunes patients atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques ou d'autres tumeurs non localisées au SNC, elles sont souvent anciennes, les doses de médicaments (en particulier le méthotrexate) sont souvent plus élevées que celles habituellement utilisées dans le traitement du LCP, les traitements et leurs associations ne sont souvent pas précisément exposés.

Haddy et al. (1998, 202) étudient le devenir de 74 survivants à long terme (1 à 20 ans) après LMNH systémique dont certains ont reçu du MTX HD (la proportion n'est pas déterminée). Ils observent deux cas de leucomalacie en IRM (avec épilepsie, 1 des deux présentant aussi des troubles mnésiques à court terme)

après une radiothérapie crânienne de 30 grays, deux autres patients ayant reçu ce traitement avec 9 et 12 grays ne présentaient pas d'anomalies. 3 patients n'ayant pas reçu de radiothérapie présentaient une épilepsie, 1 avait des pertes de mémoire à court terme nécessitant un tutorat scolaire. Les patients étaient particulièrement jeunes en début de traitement (16 ans en moyenne).

Conditions de survenue.

Dans notre série, sur 14 patients présentant une atteinte périventriculaire 6 ont ultérieurement une leucoaraïose alors que dans le groupe de 17 n'ayant pas de localisation périventriculaire seuls 2 ont cette anomalie. Bien que n'atteignant pas le seuil statistique de la différence ($p = 0,097$, test de Fisher exact), et comme l'avait pressenti S. AULIAC, la présence d'une atteinte tumorale périventriculaire initiale pourrait être associée à la survenue ultérieure d'une leucoaraïose et nous serions intéressés de connaître le résultat de la même étude menée sur un effectif plus grand. Il serait intéressant de disposer d'un recul évolutif plus important pour déterminer dans quelle proportion la leucoaraïose favorise la survenue d'une leucoencéphalopathie.

Dans notre étude la dose de MTX n'est pas en relation (selon les tests et le seuil statistiques utilisés) avec la survenue d'éléments de leucoencéphalopathie, il faut cependant tenir compte du fait que la dose est fonction de l'âge du patient, que la réponse thérapeutique est potentiellement fonction de la dose de MTX et de l'âge des patients.

Là encore l'âge est un facteur de risque de survenue d'une leucoencéphalopathie (Abrey et al. , 1998, 2). Le risque est plus important pour les patients de plus de 60 ans dans la série de De Angelis et al. (1992, 128) où, après 24 mois 100 % des patients de plus de 60 ans et 30 % de ceux de moins de 60 ans étaient atteints. Pour Allen et al. (1980, 11) le risque est accentué en cas d'hydrocéphalie ou de stase du LCR, ou d'une atteinte méningée leucémique (au cours des LAL).

Bleyer et al. (1981, 58) identifient trois traitements pourvoyeurs de leucoencéphalopathie. La radiothérapie crânienne (et en particulier la RET), et le méthotrexate, donné à hautes doses en systémique, ou en intrathécal ; l'association des traitements, notamment ceux comportant du Méthotrexate (ceci n'étant pas admi par tous) augmentant la survenue de leucoencéphalopathie (De Angelis et al. (1999, 132). Bleyer et al. (1981, 58) citent Meadows et Evans qui sur 23 patients survivants à long terme trouvent 1 patient atteint sur les 11 n'ayant reçu qu'un des traitements, 3 sur les 9 ayant reçu deux traitements et les 2 ayant reçu les trois traitements. Le méthotrexate oral n'ayant qu'un faible rôle dans la toxicité tardive (il n'est détecté dans le LCR qu'à taux faibles suite à l'administration per os). Bleyer et al. (1981, 58) et Nasir et al. (2000, 329) rapportent une réduction du risque de leucoencéphalopathie lorsque le méthotrexate est délivré préalablement à la RET, comparé à la simultanéité des traitements ou à la séquence inverse, que celui-ci soit administré en intrathécal ou en IV à hautes doses. Ils rapportent leur impression que l'association méthotrexate HD IV et intrathécal ne produit que peu de toxicité supplémentaire par rapport à une radiothérapie seule ou au méthotrexate intrathécal seul. Par contre l'association radiothérapie et Méthotrexate administrés concomitamment selon les deux modalités semblait être la plus pourvoyeuse de leucoencéphalopathie tardive. Dans l'étude de Price et Jamieson (1975, 377) la radiothérapie de plus de 20 grays associée à du méthotrexate systémique (mais non per os) était un facteur de leucoencéphalopathie et le risque augmentait parallèlement à la dose de méthotrexate systémique. Il ne semblait pas y avoir de rôle d'une atteinte du SNC par la maladie leucémique, ni du MTX intrathécal (essentiellement sur des considérations théoriques). Schlegel et al. (1999, 404) estiment que la leucoencéphalopathie surviendrait jusqu'à sept fois plus souvent avec la RET que lors d'une radiothérapie plus focalisée, mais les indications dépendant des maladies sous-jacentes les conclusions doivent être prises avec précautions. Après administration intraventriculaire le méthotrexate peut entraîner une leucoencéphalopathie nécrosante disséminée, les facteurs de risque sont l'obstruction des voies d'écoulement du LCR et l'association à la radiothérapie. En pratique les radiations et la chimiothérapie sont impliquées dans ce syndrome car souvent associées, la chimiothérapie intrathécale serait associée à une leucoencéphalopathie plus sévère. Safdari et al. (1985, 398) rapportent 12 cas d'encéphalopathies post-radique (dont trois patients ayant aussi reçu du BCNU ou du CCNU 2 à 3 mois après la radiothérapie) et trouvent que le délai d'apparition est plus précoce avec des fractions quotidiennes les plus élevées (délai moyen d'apparition de 45 mois (13 à 85) en radiothérapie continue et de 9,6 mois (5 à 15) en radiothérapie accélérée. Les doses maximales tolérées étant de 2 grays par 24 heures, 10 grays par semaine et de 60 grays en RET. L'incidence de radiolésions en radiothérapie fractionnée était de 4,2 % et de 10,9 % en radiothérapie accélérée (différence cependant non statistiquement significative).

Chez l'enfant et le jeune adulte, Bleyer (cités par Nasir et al. (2000, 329), avec des doses de 40 à 80 mg /m² (moindre que dans le LCP de l'adulte) associé à une RET de 24 grays observent des cas de leucoencéphalopathies graves. Allen et al. (1980, 11) rapportent les cas de 7 jeunes adultes sur 300 traités en 5 ans (2,3 %) par du méthotrexate à hautes doses (8 à 15 g /m²) et leucovorine. Les patients recevaient en moyenne 12 cures en trois à sept mois. Aucun ne reçu d'irradiation crânienne. Ils citent des études antérieures rapportant la survenue de leucoencéphalopathie après des traitements généralement pour LAL par MTX à fortes doses cumulatives et à doses relativement faibles sans sauvegarde par leucovorine et parfois radiothérapie crânienne. L'importance plus grande du rôle de l'association radio-chimiothérapie (comportant du méthotrexate) que de celui de la radiothérapie seule dans la survenue de troubles cognitifs et de leucoencéphalopathie est aussi discutée. Kähkönen et al. (2000, 241) réalisent des tests neuropsychologiques à intervalles réguliers et étudient le métabolisme du glucose en tomographie à émission de positons chez des survivants à long terme d'une leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant. 20 ont reçu un traitement prophylactique par méthotrexate et RET, les 20 autres par RET seule. Il n'y avait pas de relation entre altération neurocognitive et les anomalies de l'imagerie en TEP. Les évaluations neurocognitives et le métabolisme cérébral du glucose (reflet de l'activité cérébrale de la région considérée) dans les deux groupes n'étaient pas dissemblables. Par contre le taux de leucocytes sanguins au moment du traitement était inversement corrélé au métabolisme du glucose dans le cortex, ainsi qu'aux scores obtenus dans l'étude de la motricité fine (rôle d'un syndrome de lyse tumoral avec relarguage de toxines leucocytaires ?). Un sous-groupe d'enfants traités par radiothérapie avant trois ans montrait une altération des performances aux tests étudiant l'intégration visuomotrice. Il n'y avait pas de différence pour l'âge au moment du traitement, l'infiltration médiastinale, la preuve de l'envahissement du SNC, le type T ou B des lymphoblastes, le mode d'administration intrathécal ou systémique à hautes doses du MTX sa fréquence d'administration ou sa dose cumulée.

L'attribution d'une leucoencéphalopathie à un médicament particulier reste délicate en dehors des rares cas où un seul médicament a été administré. En effet les patients reçoivent souvent une polymédication, association de médicaments anti- néoplasiques mais aussi d'autres produits faisant partie soit d'un traitement au long cours pris pour d'autres pathologies sans rapport avec la maladie néoplasique, soit ceux associés pour traiter les effets directs ou indirects de la maladie (dont certains ont parfois une activité sur le SNC). Les médicaments les plus souvent impliqués ont souvent une action synergique avec la radiothérapie. Nombreux sont ceux qui peuvent donner une leucoencéphalopathie cliniquement radiologiquement et anatomopathologiquement identiques à la leucoencéphalopathie post-radique (Filley , 1999 , 177). Des leucoencéphalopathies ou des troubles des fonctions supérieures ont été décrits avec d'autres médicaments, le 5 FU (Glantz et al. , 1994, 191), son association au lévamisole (Recht et Primavera , 1999, 384 , Israël et al. , 2000,233) , le cisplatine (Mac Donald et al. , 1994, 297) et l'étoposide (Arafat et al. , 1999, 18). Le BCNU à hautes doses et généralement administré en intra - artériel, les antimétabolites (cytarabine, fludarabine, PALA), les alkylants (cisplatine, ifosfamide, BCNU, spiromustine), les alcaloïdes (vincristine) (Mac Donald et al. , 1994, 297), les moutardes à l'azote, l'étoposide, la procarbazine, le mitotane, le misonidazole, la L-asparaginase, l'hexaméthylmélamine, l'IL 2. La leucoencéphalopathie est presque exclusivement notée après usage de chimiothérapie avec ou sans radiothérapie même à faibles doses 30 à 35 grays pour Schultheiss et al. (1995, 405).

Anatomopathologie.

Les constatations anatomopathologiques les plus complètes sont pour la plupart anciennes et portent sur des enfants atteints de LAL.

Price et Jamieson (1975, 377) rapportent leurs constatations neuropathologiques de l'analyse du cerveau de 231 enfants (3 mois à 19 ans) traités pour leucémies aiguës lymphoblastiques par radiothérapie (au moins 20 grays) et MTX systémique ou intrathécal. 60 à 70 % ayant un envahissement intracrânien à l'autopsie. 13 enfants (5,6 %) présentent des lésions de leucoencéphalopathie.

Les auteurs décrivent des modifications de la substance blanche avec de multiples zones de nécrose non inflammatoire comportant une quantité variable de débris cellulaires minéralisés et une astrocytose (gliose) réactive télencéphalique diffuse bilatérale. Dans les cas les plus sévères les zones nécrotiques sont confluentes et des zones extensives de démyélinisation sont observées. Les tumeurs leptoméningées, la substance grise sus-jacente et les noyaux gris centraux ne sont pas atteints par la nécrose.

Les modifications vasculaires sont inconstantes et comportent des rétrécissements capillaires et une microangiopathie sclérosante et nécrotique. Les modifications précoces ou à minima étaient caractérisées par

une astrocytose réactive diffuse, des variations de taille et de coloration caractéristiques de l'oligodendrogliose et la formation de globules de myéline. Les modifications sévères comportant une picnose, une caryolyse, et une caryorexie (éclatement du noyau dans le cytoplasme), la perte segmentaire des gaines de myéline, des degrés variables de réponse phagocytaires microgliales et de minéralisation des débris nécrotiques cellulaires et myéliniques.

Les lésions nécrotiques marquées étaient localisées initialement dans les régions fronto-pariétales de la substance blanche, des lésions plus petites étaient retrouvées dans les lobes temporaux et occipitaux. Liu et al. (1978, 290) rapportent les cas de trois enfants décédés d'une leucoencéphalopathie nérosante suite à l'administration de méthotrexate intrarachidien et d'une irradiation crânio-spinale pour LAL (sur les 300 enfants traités en 10 ans soit 1 %). D'autres cas ont été rapportés avec des traitements identiques pour les tumeurs cérébrales et les lymphomes.

A la phase initiale les lésions se présentent comme des zones coalescentes de nécrose de coagulation dans la substance blanche profonde. La myéline y est diminuée et les axones œdématisés et fragmentés de manière importante. A la phase tardive la substance blanche est réduite à une fine couche gliotique calcifiée.

La topographie des lésions (respect de la substance grise corticale et des noyaux gris centraux) rendrait peu plausible une atteinte toxique directe, mais suggérerait une atteinte vasculaire due aux lésions endothéliales causées par l'interaction entre le MTX ou les radiations et les cellules leucémiques infiltrant les tissus. Certaines observations, comme l'infiltration le long des espaces périvasculaires par les cellules malignes qui prolifèrent ensuite en profondeur, sont communes au LCP et aux LAL.

Les données anatomiques au cours du LCP résultent de quelques observations. En général il n'y a pas de radionécrose et les lésions de la substance blanche contrastent avec l'intégrité des neurones et des vaisseaux. Schultheiss et al. (1995, 405) font les mêmes constatations observant de multiples zones de nécrose non inflammatoire de la substance blanche habituellement associées à des débris cellulaires minéralisés, une gliose réactive diffuse est apparente au travers la substance blanche cérébrale. La démyélinisation respecte les fibres nerveuses. Des astrocytes monstrueux peuvent s'observer dans toute la zone irradiée, mais ils sont différents des petites cellules anaplasiques qui accompagnent les récives tumorales. La responsabilité de ces lésions dans la détérioration intellectuelles post - radiothérapie n'est pas établie. Par ailleurs des études non quantitatives réalisées uniquement en microscopie optique ne permettent pas d'exclure une participation du cortex (Delattre et al. , 1994, 140).

Certains auteurs (Valk et Dillon, 1991, 445) séparent les lésions de radionécrose diffuses et celles de leucoencéphalopathie sur le fait que dans la dernière la pathologie vasculaire serait moins prédominante. Cependant les autres caractéristiques sont identiques entre les deux types et il est possible qu'elles ne forment en réalité qu'une seule entité.

Cependant la part de chaque composante du traitement et celle de la maladie reste impossible à établir. Rosenthal (1995 , 394) décrit, en dehors de tout traitement, des aspects de leucoencéphalopathie démyélinisante du parenchyme cérébral au cours des LCP, et les mécanismes de toxicité pourraient alors être soit d'origine vasculaire du fait du tropisme des lymphoblastes dans cette maladie, soit métabolique par relargage de « toxines » par les cellules néoplasiques, les deux phénomènes n'étant pas exclusifs entre eux. Là encore on retrouve la possibilité d'un équivalent de « syndrome de lyse tumorale ».

La leucoencéphalopathie radio-induite peut être localisée, Créange et al. (1994, 115) décrivent deux cas de leucoencéphalopathie sub-aiguë du tronc cérébral après radiothérapie d'un adénome hypophysaire.

Physiopathogénie.

La neurologie comportementale a montré le rôle de la substance blanche dans et entre les hémisphères cérébraux, une rupture de ces faisceaux impliqués dans les réseaux nerveux des fonctions cognitives et émotionnelles peut produire des troubles neurocomportementaux. L'exemple le plus habituel est celui de la sclérose en plaques, mais d'autres cadres pathologiques peuvent être impliqués, les maladies vasculaires, traumatiques, métaboliques, infectieuses, structurelles, néoplasiques, et héréditaires (Filley ,1999 , 177).

Liu et al. (1975, 290) évoquent le rôle de fortes concentrations de MTX dans le parenchyme cérébral à l'origine d'une partie de la toxicité, et rapportent une étude antérieure où il avait été montré que le LCR avait une dynamique anormale dans les ventricules au cours des atteintes méningées des LAL (on peut, à ce propos, remarquer que Balmaceda et al. , 1995 , 27 , ont montré la fréquente atteinte leptoméningée du LCP). Les auteurs évoquaient aussi le rôle de troubles métaboliques ou de blocage de résorption du LCR dans les villosités arachnoïdiennes envahies de cellules leucémiques. Bleyer et al. montraient une concentration 13,8

fois plus importante de méthotrexate dans le LCR chez les patients présentant une toxicité neurologique que ceux n'en présentant pas. Dans la série de Liu les 5 patients présentant des signes de toxicité avaient avant traitement une méningite leucémique. Dans la série de Allen et al. (1980, 11) quelques patients avaient à plusieurs reprises un taux anormal de MTX dans le LCR après le traitement, chez certains un taux faible était détecté dans le LCR à distance de son administration suggérant une saturation ou un relargage tardif de MTX par le parenchyme cérébral lorsque les doses sont relativement fortes (plus de 10 g/m²) et les intervalles relativement courts (moins de 7 à 10 jours).

Liu et al. (1975, 290) estiment que les propriétés antifoliques sont probablement de peu d'importance du fait du peu d'activité de synthèse cérébrale après la période infantile (nous verrons qu'à la lumière de plus récents travaux sur l'existence et l'activité de cellules souches cérébrales, et que l'intervention possible d'un mécanisme commun à celui d'une hyperhomocystéinémie pouvant être évoquée, ces données doivent être réévaluées), Mac Donald (1991, 297) signale la possibilité des rôles potentiels de la déplétion cérébrale en folates réduits, sans cependant en apporter de preuves.

Deux grands mécanismes de toxicité sont régulièrement exposés dans la littérature, sans pouvoir conclure à la prééminence de l'un sur l'autre ni sur leur succession temporelle, le rôle de la destruction de l'endothélium vasculaire et celui de la destruction myélinique.

Les auteurs proposent l'intervention de phénomènes vasculaires. Compte tenu de la grande activité mitotique des cellules endothéliales par le MTX ou les radiations, des dommages qui leur sont causés par la pénétration des cellules malignes de la paroi vasculaire et l'augmentation de perméabilité de la BHE (rompue dans la tumeur du LCP) par la radiothérapie. Les lésions étant identiques à celles observées au cours de la leucomalacie du nouveau-né attribuée à une insuffisance cérébrovasculaire. Filley (1999, 177) estiment que ces lésions vasculaires sont initiales et que secondairement apparaissent des altérations de la substance blanche (déjà impliquées au cours de la radiothérapie), avec augmentation de la perméabilité capillaire reliée à la rupture de la barrière hémato-encéphalique conduisant à un œdème et une démyélinisation potentielle.

On peut remarquer la communauté des lésions microvasculaires observées ici et celles constatées au cours de l'hyperhomocystéinémie (Seshadri et al. , 402, 2002). Argument indirect en faveur de ce mécanisme vasculaire, l'action favorable, mais malheureusement jamais confirmée (ni infirmée), des anticoagulants (Glantz et al. , 1994 , 191) dans la radionécrose (en admettant un mécanisme commun aux deux).

Cependant de nombreux patients développent une leucoencéphalopathie sévère ou même fatale impliquant une destruction axonale à partir d'une démyélinisation extensive et ultimement une nécrose. Plusieurs auteurs ont étudié soit les effets de l'hypertension artérielle maligne soit ceux des agents de chimiothérapie montrant la conjugaison d'éléments toxiques et métaboliques qui aboutissent à un œdème sous cortical sans infarctus et sans atteinte des structures axonales et permettant ainsi la récupération complète.

Liu et al. (1975, 290) envisagent l'action des perturbations du métabolisme de la myéline par le méthotrexate, ou du métabolisme axonal. Pour Filley (1999, 177) des effets toxiques s'exercent sur la myéline de la part de produits très lipophiles, des radicaux libres. Les lésions des oligodendrocytes induisent une rupture de la synthèse de la myéline comme cela est suggéré dans l'irradiation crânienne qui expérimentalement induit une régulation négative des gènes des protéines impliquées dans la synthèse myélinique et son assemblage.

Allen et al. (1980, 11) proposent l'existence de perturbations d'origine métabolique de la neurotransmission et de la synthèse des protéines. Ils remarquent la grande sensibilité de la myéline avec un épaississement myélinique initial suivi de sa dégradation avec formation de macrophages puis œdème axonal et nécrose de coagulation, accompagnés à tous les stades d'une astrocytose réactive. L'absence d'atteinte de la substance grise suggérant que l'hypoxie terminale de certains patients ne joue pas de rôle dans ces lésions cérébrales.

D'autres mécanismes de toxicité sont moins régulièrement cités, il est plausible cependant qu'ils interviennent isolément et plus probablement en conjonction avec les deux précédents. Liu et al. (1975, 290) exposent le rôle potentiel des produits de destruction des cellules leucémiques induisant un phénomène immunologique de destruction du parenchyme cérébral, comme au cours de la sclérose en plaques ou des encéphalites post - infectieuses ou post - vaccinales. Mac Donald (1991, 297) celui de la réduction des protéines cérébrales, du métabolisme du glucose, ou de la synthèse des neurotransmetteurs. Plus récemment Israel et al. (2000, 233) mettent en évidence une élévation du TNF α dans le LCR alors que celui-ci est normal dans le sang chez une patiente atteinte d'un cancer du colon traitée par 5 FU et lévamisole et présentant une leucoencéphalopathie. Les auteurs évoquent aussi le rôle potentiel d'autres cytokines (IL 1, IL 6, interféron α et IFN γ) dans la survenue de leucoencéphalopathies qui pourraient représenter l'exacerbation d'une SEP jusque là latente. Certaines structures sous corticales comme l'hippocampe pourraient être plus particulièrement impliquées (Nieder et al. , 1999, 335).

Nous voudrions ici évoquer le rôle potentiel des cellules souches cérébrales pouvant expliquer une récupération après survenue d'une toxicité subaiguë (les cellules souches remplaçant les cellules détruites),

mais aussi pouvant être à l'origine de l'apparition retardée des lésions entraînant les manifestations d'une toxicité définitive, où la destruction des cellules souches entraînerait l'impossibilité de remplacer les cellules gliales arrivant en fin de vie, ces dernières étant fonctionnelles jusque là. Enfin comme nous l'avons déjà signalé l'action anti - folique du MTX sur les cellules endothéliales reste à étudier.

Clinique.

Signes initiaux.

Le plus souvent le début est insidieux, plus rarement aigu, parfois la symptomatologie est intermittente. Dans sa forme modérée et débutante le tableau clinique est caractérisé par des épisodes transitoires de lassitude, de dysarthrie, des crises comitiales, une lenteur dans les réponses aux sollicitations externes, une fatigabilité retrouvée lors des tests, un défaut d'attention et des troubles de la mémoire prédominant sur les faits récents, contrastant avec la préservation des fonctions instrumentales. Il en résulte des difficultés d'adaptation socioprofessionnelles et d'acquisition. Lors de dommages plus importants au SNC, le syndrome peut inclure un certain degré d'ataxie, de confusion, de perte de mémoire (Schultheiss et al. , 1995, 405).

Evolution.

L'évolution est généralement décrite comme progressive et monolithique, cependant Delattre et al. (1994, 140) citent la possibilité de stabilisation durant plusieurs années, Schlegel et al. (1999, 404) rapportent, à partir de tests neuropsychologiques répétés sur plusieurs années (mais chez un petit nombre de patients), une évolution biphasique chez certains qui, après une dégradation initiale détectable quelques mois après le traitement montrent une stabilisation voire une régression partielle des anomalies, puis après un délai de deux ans environ une nouvelle dégradation irréversible. Filley (1999, 177) rapportait les observations de Armstrong et al. sur l'effet des radiations. Ils observaient une diminution des performances survenant dans un délai de 1,5 à 4,5 mois après radiothérapie suivie d'une amélioration durant un an puis d'un nouveau déclin, ces résultats étant interprétés comme compatibles avec l'évolution des leucoencéphalopathies retardées précoces. Pour les auteurs cette phase de récupération mnésique serait même typique des démences de la substance blanche. En dehors des ces travaux il n'est pas fait mention de relation entre la survenue d'une neurotoxicité sub-aiguë et celle d'une neurotoxicité tardive.

Le tableau clinique est assez stéréotypé et non spécifique. A la phase d'état les troubles neurocomportementaux sont au devant de la scène et peuvent se manifester sous la forme d'un état confusionnel aigu ou d'une démence progressive et irréversible, reflétant la sévérité de la toxicité. Bien que les anomalies soient nombreuses et variées, dans la plupart des cas les manifestations comportent des éléments communs qui pourraient être rattachés à ceux des démences sous corticales (Filley , 1999, 177), d'autres auteurs (Delattre et al. , 1994, 140) font aussi ce parallèle et plus particulièrement avec la paralysie supranucléaire progressive pour laquelle une origine sous corticale a été proposée. Les modifications neurocomportementales incluent lassitude, somnolence, atteinte diffuse des fonctions mnésiques, confusion, apragmatisme, anosognosie, troubles globaux du jugement, désadaptation temporelle et inadaptation de l'humeur et démence. Neuwelt et al. (1986, 333) signalent la survenue d'une labilité émotionnelle et d'une altération mnésique, parfois associée à une atrophie cérébrale. Les patients peuvent présenter des troubles de la conscience, une atteinte des nerfs crâniens, des crises comitiales, une ataxie, des signes d'hypertension intracrânienne et un engagement cérébral ont été décrits (Bleyer et al. 1981, 58). L'intensité des signes neurologiques n'est pas toujours corrélée à celle du déficit intellectuel, néanmoins à la phase avancée de l'évolution, les signes neurologiques sont constants, bien que variables d'un cas à l'autre avec troubles de la statique et de la marche, syndrome extrapyramidal avec akinésie et rigidité asymétrique, tremblement de repos et ou d'attitude, souvent important et volontiers inaugural, signes pyramidaux, syndrome pseudo-bulbaire, mictions impérieuses allant jusqu'à l'incontinence (Delattre et Poisson, 141). Pour Schlegel et al. (1999, 404) le déficit cognitif serait corrélé à l'âge et à l'atrophie cérébrale. L'évolution, en l'absence de pathologie intercurrente, se fait progressivement vers un état démentiel avec aboulie, un mutisme akinétique, un état stuporal puis un coma (Filley ,1999 , 177).

Chez l'enfant les troubles décrits comportent une épilepsie, des modifications comportementales et des capacités cognitives, des déficits neurologiques focalisés (Price et Jamieson 1975, 377). Bleyer et al. (1981, 58) rapportent quelques cas infantiles traités pour LAL, où l'évolution a montré une stabilisation, voire une régression partielle de la maladie. Dans ce contexte, Allen et al. (1980, 11) rapportent chez l'adulte jeune un délai de plusieurs mois entre le traitement par méthotrexate (8 à 15 g/m² en IV) sans radiothérapie crânienne et l'apparition progressive de troubles neuro-psychiques, ceux-ci débutant souvent par des modifications mineures de la personnalité (symptômes de la lignée dépressive, apathie fluctuant parfois avec une instabilité), parfois quelques semaines après le début du traitement, le plus souvent après quelques mois. Dans un cas la maladie débute par des céphalées et une photophobie, puis progressivement sur quelques semaines à quelques mois (6) apparition d'une bradykinésie, de troubles du langage puis de signes confusionnels plus francs (accompagnés d'hallucinations parfois) et de perte d'autonomie (alimentation, habillage) maladresse gestuelle d'aggravation progressive, ataxie parfois, difficultés à la marche, troubles de la vigilance évoluant vers un état stuporeux et une démence avec incontinence urinaire et fécale, une quadriparesie spastique, puis une paralysie pseudo-bulbaire ; des signes focaux déficitaires ou une maladie épileptique peuvent se manifester ; survient enfin un état comateux avec posture de décortication et réflexes pathologiques diffus. L'ensemble étant parfois accompagné d'une fièvre inexplicite et prolongée. Quelques cas ont été signalés où l'arrêt du traitement permettait l'arrêt de la dégradation et même parfois une amélioration très partielle.

Signes radiologiques.

Comme déjà signalé, les anomalies neuroradiologiques peuvent s'observer en l'absence de signes cliniques ou de perturbations des tests neurocognitifs (Delattre Poisson, 141) et seuls les éléments cliniques peuvent permettre de poser le diagnostic. A l'inverse les examens de neuroimagerie peuvent être normaux ou montrer une atrophie cérébrale ou une dilatation ventriculaire (Delattre et al. , 1994, 140). Le degré des modifications diffuses de la substance blanche vues en IRM serait faiblement corrélé à l'importance des troubles cognitifs (Nasir et al. 2000, 329).

En tomodynamométrie on retrouve une hypodensité diffuse de la substance blanche débutant souvent au niveau des cornes frontales (Allen et al. , 1980, 11), elles s'étendent progressivement à toute la substance blanche périventriculaire et peuvent atteindre l'ensemble de la substance blanche cérébrale. Des calcifications dystrophiques sont notées à des stades tardifs de la leucoencéphalopathie sous forme de calcifications dispersées et densément confluentes, plus souvent limitées aux noyaux gris centraux ou et à l'interface substance grise substance blanche. La présence de calcifications isolées ne paraît pas reliée à la sévérité du syndrome clinique (Schultheiss et al. , 1995, 405). Il existe fréquemment un élargissement des sillons et des ventricules sans que l'on sache s'il s'agit d'une simple association fortuite ou si les deux processus sont reliés entre eux (perte de substance cérébrale).

L'IRM avec son meilleur potentiel de résolution de la substance blanche a permis une détection plus précoce des leucoencéphalopathies (Filley , 1999 , 177). Les explorations neuroradiologiques, en particulier l'IRM, tendraient à confirmer l'atteinte sous corticale dans la mesure où les images d'atrophie corticale sont rarement isolées et le plus souvent associées à des anomalies de la substance blanche, ainsi qu'à une dilatation ventriculaire (Delattre et al. , 1994, 140). Les lésions de la substance blanche périventriculaire se manifestent par un hypersignal en T2, variable en extension, de la petite zone focale aux angles des cornes frontales et occipitales à la bande d'hyperintensité confluyente du revêtement ventriculaire à la jonction corticomédullaire. Les anomalies sont habituellement symétriques et indistinguables des modifications de la substance blanche profonde vues dans la population de sujets âgés ostensiblement normale et chez les patients ayant des facteurs de risque de maladies cérébro-vasculaires (Valk et Dillon, 1991, 445).

L'hypersignal en T2 indique une augmentation du contenu en eau des tissus et peut être le résultat d'un œdème vasogénique chronique ou d'une perte de myéline secondairement remplacée par l'eau. Ces anomalies radiologiques sont difficiles à interpréter car elles peuvent s'observer en l'absence de tout syndrome démentiel. On observe un hypersignal de la substance blanche périventriculaire correspondant à une pâleur de la myéline lors de l'autopsie, indiquant une démyélinisation sans perte axonale, celle-ci n'étant pas systématiquement rapportée par les études de neuroimagerie qui reflètent plus le contenu en eau que les lésions de démyélinisation de la substance blanche.

Une étude rapporte des anomalies IRM de la substance blanche chez tous les patients ayant reçu une radiothérapie pour tumeur cérébrale mais seulement 32 % (56 % des adultes et 20 % des enfants) avaient des anomalies sévères. La prévalence d'anomalies sévères augmente avec l'âge, le volume de cerveau irradié la dose de radiations et l'intervalle entre le traitement et l'IRM. 50 % des patients ayant reçu des RET avaient

des anomalies sévères contre 14 % des radiothérapies localisées. 5 /6 n'avaient pas d'anomalie pré-thérapeutique. D'autres investigateurs ont rapporté une prévalence plus faible de lésions de la substance blanche en IRM. 36 /95 (38 %), 24 /56 (43 %), certains trouvent une plus grande sévérité des lésions avec l'âge, et pas de lésions avant 20 ans (cependant le suivi des jeunes était de 18 mois en moyenne alors que de 42 mois chez les plus âgés et 45 % des patients jeunes avaient des champs focalisés). Dans une autre étude (Curran et al., rapporté par Valk et Dillon 1991, 445) 7 des 8 patients symptomatiques ont des lésions sévères en IRM et 1 a des lésions modérées (aucun des 6 ayant des lésions mineures ne présente de signe clinique, les anomalies IRM étant modérées pour 9 et sévères pour 9 autres). Une autre étude rapporte des anomalies des fonctions supérieures chez 7 adultes et 5 ont des anomalies IRM sévères, 3 ayant une épilepsie et 1 ayant une hémiparésie ont des modifications mineures, certains avec des lésions sévères sont asymptomatiques. Il est clair que les anomalies sévères de la substance blanche représentent des lésions de la substance blanche cliniquement significatives dans certains cas mais la signification clinique des modifications précoces est plus douteuse, et l'association entre anomalies IRM mineures et troubles cliniques reste incertaine. Au cours d'un suivi de 13 patients, Constine et al. (cités par Valk et Dillon 1991, 445) constatent l'apparition progressive de troubles chez 6 sur une période de 8 à 20 mois, les lésions légères de la substance blanche peuvent donc évoluer. Dans une étude de 13 patients de moins de 40 ans et de 18 plus âgés il y avait une association entre les anomalies TDM, le statut mental et l'âge (Stylopoulos et al. , cités par Valk et Dillon 1991, 445). Dans les deux ans les auteurs observaient l'apparition d'hypodensités de la substance blanche chez tous les plus âgés et 50 % des plus jeunes, et tous les survivants au-delà de 4 ans développent ces anomalies. Dans toutes les études comparatives, la sensibilité est plus grande (2 à 3 fois plus) en IRM qu'en TDM et les anomalies TDM sont plus étroitement liées à des anomalies cliniques, les lésions de la substance blanche IRM précoces et TDM représentent probablement des stades différents d'un même processus pathologique, avec un stade plus avancé pour les lésions TDM. Les lésions diffuses de la substance blanche apparaissent être des complications de la radiothérapie à grands volumes ou de la RET, une étude (Tsuruda et al. , cités par Valk et Dillon 1991, 445) montrait l'absence d'augmentation significative de lésions diffuses de la substance blanche après radiothérapie d'un adénome pituitaire dans un groupe de 16 patients traités par radiothérapie à champ limité comparé à un groupe contrôle de sujets atteints d'adénomes pituitaires non irradiés, cette observation étant confirmée par d'autres rapports. Certaines études excluent le site tumoral primitif cérébral du fait de l'absence de spécificité de la neuroimagerie et donc sous-estiment l'incidence des lésions diffuses de la substance blanche car le site primitif est celui le plus intensément dosé en radiothérapie. Les lésions focales et diffuses peuvent survenir chez un même patient, habituellement simultanément, mais elles peuvent se suivre. Des cas de radionécrose ont été rapportés où la résection chirurgicale ou la résolution de la radionécrose était suivie par l'apparition de lésions hypodenses de la substance blanche en tomodynamométrie à un temps tardif de l'évolution. Les corrélations entre anomalies TDM et IRM et les résultats des tests neuropsychologiques étaient aussi rapportées par d'autres auteurs suggérant que les anomalies cliniques pouvaient ne pas être reliées aux anomalies de la substance blanche.

EEG.

L'EEG peut être globalement altéré, comportant des ralentissements diffus du tracé de type Thêta -delta prédominant du côté de la lésion initiale et parfois émaillés de figures paroxystiques (Delattre et al. , 1994, 140).

Biologie.

Neuwelt et al. (1986, 333) rapportent qu'un patient présentait 9 mois après le traitement, une élévation de la MBP (protéine basique de la myéline) dans le LCR, l'autopsie ne retrouvant que des lésions de démyélinisation paraventriculaire sans leucoencéphalopathie nécrosante. Ils citent Mahoney et al. (1984) qui rapportaient l'intérêt du dosage de la MBP dans le diagnostic de la leucoencéphalopathie, Bleyer (1981 , 58) faisaient la même observation.

Difficultés diagnostiques.

Comme lors des lésions radionécrotiques le diagnostic reste difficile en l'absence de prélèvements biopsiques. Encore ce dernier pourrait-il être fait en dehors d'une zone de cellules néoplasiques persistantes.

La coexistence entre celles-ci et des lésions de leucoencéphalopathie est fréquente, et la description de patients ayant des tableaux clinico-radiologiques de leucoencéphalopathie présentant ultérieurement une récurrence lymphomateuse est courante dans les études sur le sujet. Dans la série de patients présentée par Hiraga et al. (1999, 222) le traitement consiste en l'administration de deux ou trois cures de 100 mg/kg de méthotrexate tous les quinze jours, suivies d'une RET de 30 grays minimum (en fractions de 2 grays). 16 patients recevant les injections sur trois heures et 12 sur six. 3 patients du premier groupe et 2 du second présentaient des modifications diffuses de la substance blanche 12 à 44 mois après le diagnostic initial. Tous avaient plus de soixante ans, 4 eurent une récurrence tumorale dans la région modifiée, 17, 35, 50 et 53 mois après le diagnostic et 1 patient développa un déclin cognitif et fonctionnel graduel 12 mois après le diagnostic et décéda six mois plus tard sans signe de récurrence tumorale. Dooms et al. (1986, 154) étudient les aspects neuroradiologiques des complications de la radiothérapie et concluent qu'en IRM (0,5 Teslas) comme en TDM les images obtenues ne permettent pas de trancher entre une récurrence tumorale et une lésion radioinduite.

Le diagnostic différentiel doit systématiquement éliminer les autres causes de syndrome démentiel chez le cancéreux et faire évoquer la possibilité d'une récurrence tumorale dont l'évidence radiologique peut prendre plusieurs semaines (Delattre et Poisson, 141), d'une encéphalopathie métabolique, carencielle, ou induite par la chimiothérapie ou la tumeur, d'une méningite lymphomateuse, d'une hémorragie intracrânienne ou d'une infection (Mac Donald, 1991, 297). La possibilité d'une encéphalomyélite paranéoplasique, d'une LEMP, d'une dépression réactionnelle pseudo-démentielle et d'un hypopituitarisme post - radique devront être systématiquement éliminés (Delattre et Poisson, 141).

Traitement.

La prise en charge vise en un soulagement avec les corticoïdes 16 à 32 mg de dexaméthasone par jour, puis réduction vers 2 à 4 mg/j (sinon peuvent apparaître des effets indésirables). Chirurgie et évacuation des îlots nécrotiques peuvent apporter un soulagement et une stabilisation, parfois une régression des anomalies cliniques (Schultheiss et al., 1995, 405). Des observations rapportent un effet bénéfique transitoire de la dérivation ventriculo-péritonéale (Filley (1999, 177).

Pour la plupart des auteurs les tentatives de traitement curatif sont vouées à l'échec, et le seul traitement est préventif en évitant les conditions majorant les facteurs de risque de survenue.

Maladies cérébro-vasculaires.

Des phénomènes cérébro-vasculaires surviennent dans notre série où une patiente présente une hémorragie tumorale en cours de chimiothérapie. Un AVC et un hématome sous-dural surviennent chacun chez un patient au cours du traitement dans la série (41 patients) de Nelson et al. (1992, 331), une hémorragie cérébrale dans la série (25 patients) de Glass et al. (1994, 192), 2 patients de la série (31) de Abrey et al. (1998, 2), une hémorragie intra crânienne (sur 18 patients) dans celle de Glass et al. (1996, 193), un hématome intracérébral (25 patients) dans la série de Blay et al. (1995, 54), 1 AVC (52 patients) dans la série de Schultz et al. (1996, 406) et 5 patients présentaient un AVC dont un asymptomatique dans la série de Mac Allister et al. (2000, 295).

La microangiopathie minéralisante est essentiellement décrite chez l'enfant, 25 à 30 % des survivants à 9 mois après méthotrexate intrathécal et radiothérapie crânienne ont des calcifications en TDM, parfois après irradiation seule. Elles sont localisées aux noyaux gris centraux et aux vaisseaux perforants corticaux, des calcifications corticales sont parfois observées. Souvent associées à des éléments d'atrophie corticale et parfois des hypodensités de la substance blanche. Il n'existe aucune certitude quant à leur signification clinique.

Des radiolésions des grosses artères sont décrites, elles touchent les artères de petits et moyen calibre et sont des éléments évidents des lésions tardives mais les altérations des grosses artères peuvent être vues, correspondant à une athérosclérose accélérée. L'examen anatomopathologique montre qu'une nécrose fibrinoïde peut survenir, mais plus souvent les modifications sont celles de l'artériosclérose avec rétrécissements vasculaires et occlusions. Ces complications pouvant apparaître 10 à 20 ans après le traitement (Abrey et al., 1998, 2). Parce que de telles modifications sont communes dans la population, les radiations ne peuvent être impliquées que lorsque ces anomalies surviennent chez l'enfant ou dans un champ d'irradiation loin des sites habituels de l'athérosclérose. Le diagnostic est angiographique, montrant les sténoses ou les occlusions des vaisseaux ou les rétrécissements des vaisseaux corticaux plus petits.

Dans l'expérience de Valk et Dillon (1991, 445) plusieurs cas de syndrome de Moya-Moya-like étaient présentés par de jeunes patients traités par radiothérapie locale pour un crâniopharyngiome. Le diagnostic repose sur l'IRM ou l'artériographie cérébrale qui montrent une occlusion des artères supra-clinoïdiennes et des infarctus.

Atrophie cérébrale.

Pour Schultheiss et al. (1995, 405) l'atrophie cérébrale est communément observée chez les patients ayant des troubles cognitifs liés aux radiations ou et aux chimiothérapies, les déficits neurocognitifs sont associés à des lésions diffuses de la substance blanche. Si la nécrose cérébrale chez l'adulte est rarement notée en dessous de 60 grays en fractionnement conventionnel, les éléments cliniques et radiologiques surviennent au-delà de 50 grays. Un effet volume semble probable et une leucoencéphalopathie est rarement observée en l'absence de chimiothérapie associée. L'atrophie cérébrale est un élément tardif après irradiation, presque certainement reliée à des lésions diffuses de la substance blanche. Une étude l'observe dans 50 % des cas en TDM et 60 % en IRM (élargissement des sillons et dilatation ventriculaire), une autre étude rapporte un taux de 6 / 9, une autre étude 11 / 11 . En anatomopathologie elle correspond à une atteinte de la substance blanche (alors qu'en IRM l'atrophie touche la substance blanche et de la substance grise), elle accompagne habituellement les lésions diffuses de la substance blanche mais peut être commune chez les patients sans anomalies cliniques. Les corticoïdes et l'irradiation peuvent être causes d'atrophie cérébrale en IRM et en TDM en cas de tumeur cérébrale.

Nieder et al. (1999, 335) étudient l'influence de la RET délivrée à 49 adultes selon diverses modalités. L'atrophie cérébrale était présente pour 50 % à 1 an et 84 % à 2 ans et les anomalies de la substance blanche pour 25 % d'entre eux à 1 an et 85 % à 2 ans. Les auteurs montraient une corrélation significative entre atrophie et anomalies de la substance blanche, mais pas entre modifications en TDM et importance des symptômes cliniques. Les modifications TDM étaient indépendantes de la dose biologiquement active de radiations reçues, mais en analyse multivariée le traitement à la carbamazépine (pour la plupart des patients pris au cours de la RET ou après) était le principal facteur de risque de manifestations cliniques de toxicité tardive (sans relation avec les anomalies neuroradiologiques). Le phénobarbital, la phényl hydantoïne ou la corticothérapie ne semblaient pas avoir de retentissement. Des biais sont possibles, avec un rôle potentiellement protecteur des barbituriques, la somnolence et la diminution des performances dues à la carbamazépine, cependant des cas d'atrophie cérébrale et de démence sont décrits avec la carbamazépine sans radio ni chimiothérapie.

Myélopathies.

Pour Neuwelt et al. (1986, 333) la radiothérapie spinale est associée à un risque de myélopathie radique et de myélosuppression sévère. Une myélopathie est une complication pouvant être notée dans deux pour cent des cas où la moelle a été irradiée (Uldry et al. , 1991, 441). Le diagnostic est rarement fait avant un délai de 6 mois et en dessous de 50 grays ou en association radio-chimiothérapie ou en cas de maladies vasculaires (Schultheiss et al., 1995, 405).

Facteurs favorisants.

Les personnes âgées et les sujets ayant une artériosclérose importante semblent plus exposés aux myélopathies post-radiques (Uldry et al. , 1991, 441).

Pour Schultheiss et al. (1995, 405) les doses limites pour la moelle épinière sont habituellement de 45 grays en 22 ou 25 fractions, 5 % des myélopathies radiques surviennent entre 57 et 61 grays en l'absence de chimiothérapie. Avec la dose totale intervient aussi le fractionnement (intervalle entre fractions et dose par fraction). Cossey et Henry-Amar (1997, 111) ne rapportent aucun cas de myélite radique en dessous de 40 grays délivrés en fractions de 2 grays. Pour ces auteurs les données cliniques permettent de penser que sont tolérables des doses de 45 Gy en 4,5 semaines sur la moelle épinière thoracique, 50 Gy en 5 semaines sur la moelle épinière cervicale mais ces différences ne sont pas confirmées. Plus habituellement 45 Gy en 22 à 25 fractions. Des cas de myélopathie surviennent en dessous de 45 Gy mais dans des conditions particulières notamment les lymphomes malins (incidence de 0,2 %). Des doses plus faibles doivent être employées pour les enfants et en cas de chimiothérapie associée. Cependant des doses jusqu'à 50 Gy seraient acceptables pour

l'adulte, 60 Gy dans des cas extrêmes (5 % de myélopathie en cas de doses allant de 57 à 61 Gy). L'hyperfractionnement (multiplicité des doses quotidiennes) devrait inclure un intervalle de plus de 6 heures, deux fractions quotidiennes de moins de 1 à 1,2 grays et une dose totale de 40 à 45 grays. En cas de chimiothérapie associée des cas de myélopathie radique ont été décrits avec des doses de 30 grays en 10 fractions quotidiennes suivies d'une chimiothérapie associant cyclophosphamide, adriamycine, méthotrexate et procarbazine. La tolérance à la radiothérapie pourrait être diminuée en cas d'association à des agents neurotoxiques (MTX, cisplatine, vinblastine, cytarabine et autres).

Anatomopathologie, pathogénie.

Aucun caractère n'est pathognomonique aux lésions radio-induites Schultheiss et al. (1995, 405). Demyélinisation et nécrose de la substance blanche sont habituelles, prédominant dans les cordons latéraux. La réponse de la circulation et des cellules gliales est hautement variable, mais les dommages aux artères spinales peuvent être importants (transformation hyaline de la média, thrombose intraluminale), d'où des controverses quant à l'interprétation des résultats. La morbidité est plus reliée à la taille et à l'extension lésionnelle qu'aux aspects anatomopathologiques. Les lésions vasculaires corrélées à la nécrose et à la demyélinisation donnent un tableau semblable à celui observé dans la leucoencéphalopathie radioinduite avec des altérations profondes de la microglie et des astrocytes. La pathogénie implique les oligodendrocytes, la réponse gliale, les astrocytes (barrière structurale), et la microglie.

- Les oligodendrocytes et les cellules endothéliales sont des cellules cibles, mais leur rôle est probablement surestimé. Les oligodendrocytes se divisent lentement et les lésions de demyélinisation sont observées dans d'autres maladies sans mort neuronale, et les lésions endothéliales sont tardives, leur rôle est évident en cas de lésions franches de nécrose accompagnant des modifications vasculaires et des thromboses. En outre on ne sait pas par quels mécanismes les oligodendrocytes, proliférant naturellement lentement, devraient subir une soudaine et spectaculaire réduction de leur nombre à des doses hautement variables de radiation.

- La microglie est le représentant du système des phagocytes mononucléés dans le SNC. Le rôle de la microglie du SNC et des phagocytes mononucléés du sang après rupture de la barrière hémato-encéphalique n'est pas encore précisément déterminé. La microglie et les astrocytes partagent la production de cytokines.

Clinique.

Dans la forme la plus fréquente, survenant généralement entre un et cinq ans après l'irradiation, les symptômes apparaissent en quelques semaines. Paresthésies des membres inférieurs, hypoesthésie thermoalgésique, puis plus tard parésie et troubles sphinctériens. L'examen met habituellement en évidence des anomalies évoquant un syndrome de Brown-Séquard incomplet (syndrome pyramidal du côté de la lésion, syndrome spino-thalamique contro-latéral, la limite supérieure des anomalies correspondant généralement au champ d'irradiation). L'évolution se fait en quelques mois vers une myélite transverse complète avec paraplégie et parfois tétraplégie. La myélographie et le liquide céphalo-rachidien sont généralement normaux, mais l'imagerie par résonance magnétique peut montrer une souffrance médullaire avec un œdème de la moelle épinière (diminution de signal en T1 et une augmentation en T2). L'EMG peut montrer une diminution des vitesses de conduction médullaires (Schultheiss et al. 1995, 405).

Arachnoïdite.

La survenue d'une arachnoïdite serait moindre lorsque le MTX IT est administré concurremment à la radiothérapie selon Bleyer et al. (1981, 58), peut-être par diminution de la réponse inflammatoire due aux radiations. Les auteurs évoquent le rôle potentiel des radiations sur le métabolisme du MTX ou des tétrahydrofolates.

Plexopathies.

Selon Glantz et al. (1994, 191) des cas de plexopathies aiguës ont été décrits, survenant dans les jours suivant le début du traitement et généralement spontanément et complètement résolutive. Les plexopathies

tardives sont connues dans les suites de la radiothérapie. Dans le contexte du LCP, compte tenu du champ d'irradiation, elles ne peuvent survenir que dans le cadre d'une radiothérapie spinale. Le traitement peut faire appel à la neurolyse, Glantz et al. (1994, 191) rapportaient que les deux patients ayant cette atteinte étaient partiellement améliorés par le traitement anticoagulant.

Neuropathies radiques.

Pradat et al. (1994, 374) rapportent des lésions des nerfs crâniens secondaires à la radiothérapie, tous les nerfs peuvent être atteints mais deux semblent plus fréquemment lésés, le nerf olfactif avec anosmie et agueusie et le nerf optique pouvant entraîner une neuropathie optique (plus fréquente en cas d'association avec le 5 FU, le CCNU ou le MTX intrathécal), une rétinopathie, une occlusion de la veine ou de l'artère centrale de la rétine (atrophie optique pure, dégénérescence maculo-rétinienne), une atteinte chiasmatique, une radionécrose du nerf optique (Uldry et al., 1991, 441). Sont aussi observées des atteintes du trijumeau avec hypoesthésie ou neuromyotonie, une neuromyotonie du 3 ou /et du 6 (mouvements involontaires et paroxystiques des globes oculaires se traduisant par des épisodes de diplopie transitoires de moins de 1 minute), une paralysie oculo-motrice, une paralysie faciale, une atteinte cochléaire avec acouphènes et hypoacousie pouvant aller jusqu'à la surdité permanente, des atteintes du 9, du 10 (paralysie récurrentielle), du 11, du 12, des paralysies multiples des nerfs crâniens ont été observées. Le plus souvent pour des fractions journalières de plus de 1,8 grays.

Une atteinte nerveuse périphérique est possible à type de radiculopathie ou de plexopathie ou de neuropathie tronculaire, à différentier de la survenue d'un schwannome malin.

Pour De Angelis et al (1997, 130) la radiothérapie oculaire n'est, en général, pas compliquée en dessous de 36 grays mais l'amélioration de la vision n'est pas corrélée aux données de l'examen ophtalmologique (même après disparition des signes d'examen (conjonctivite, xérophtalmie, hémorragie vitréenne, cataracte).

Maladie thrombo-embolique.

Sur les 32 patients de notre série, un patient présente un premier épisode d'embolie pulmonaire à 25 jours de J 0 de la deuxième cure d'entretien, malgré un traitement anticoagulant bien conduit il décédera d'une récurrence de cette embolie pulmonaire cinq semaines après la troisième cure d'entretien. Ce patient avait reçu du Méthotrexate à la dose de 1 g /m² et avait présenté une toxicité plaquettaire de grade 2 au cours de la CA, il était le seul patient traité par cette dose à présenter une toxicité plaquettaire (de grade 1) au cours de chacun des trois traitements d'entretien, deux autres patients avaient une toxicité plaquettaire au cours du traitement d'entretien, le premier à la CE 2 (de grade 4, 3 cures d'entretien à 2 g /m²) et la seconde à la CE 1 (de grade 3, 6 cures d'entretien à 3 g /m²). Une patiente présenta un épisode de TACFA sans contexte infectieux ni hyperthyroïdie, résolutive sous amiodarone, il n'y a, apparemment, pas traces de recherche d'embolie pulmonaire à l'origine de ce phénomène, ni de récurrence.

Le fait de présenter deux embolies pulmonaires dans un délai de un mois sous traitement anticoagulant bien conduit et avec des tests de coagulation prouvant une posologie adéquate pourrait certes être pure coïncidence, on peut cependant s'interroger. Les tests de coagulation sont-ils perturbés (faussés) par le traitement ou la maladie ? ; les modifications de la coagulation sont-elles fidèlement reflétées par ces tests ? ; les lymphocytes malins interviennent-ils avec d'autres cellules sanguines, certaines cellules endothéliales ou des protéines de la coagulation ? ; quels tests utiliser dans de telles circonstances ? ; quels pourraient être les facteurs intrinsèques aux patients (facteurs prédisposants de thrombophilie, l'implication des traitements au long court par corticoïdes a récemment été évoqué dans le démasquage d'une mutation homozygote de la Méthyl-Tétra-Hydro-folate réductase avec hyperhomocystéinémie favorisant, entre autre, la survenue de maladie thrombo-embolique veineuse (Bielfeld et al., 47,2000).), à la maladie, aux traitements, favorisant la survenue d'un état d'hypercoagulabilité ? . Dans ce cas quel est le rôle du méthotrexate dans ce phénomène ; intervient-il chez un sujet prédisposé ? , quelle est alors la relation avec l'activité « anti-folique » du MTX ? ; intervient-il par l'intermédiaire d'une hyperhomocystéinémie ou par un mécanisme en partie commun avec celle-ci, se manifestant éventuellement au niveau cellulaire, et dans ce cas sans traduction sanguine ? ; l'acide folinique joue-t-il un rôle ? .

On connaît l'existence de maladies thrombopéniantes entraînant ou accompagnant un état d'hypercoagulabilité, la thrombopénie ne protégeant pas de la thrombose (Cordonnier, 1992, 106). Les complications thrombo-hémorragiques des syndromes myéloprolifératifs chroniques, des états de CIVD chroniques ou des syndromes de antiphospholipides, sont établies et leurs mécanismes commencent à être

dévoilés, avec des perturbations de l'hémostase primaire, où certaines cytokines (TNF, IL 1, ...) interviendraient en particulier sur les cellules endothéliales par inhibition de leur activité anticoagulante (Scrobohaci et al. , 1992, 407). Ces anomalies peuvent se retrouver au cours de certains cancers, ou des AVC ou des tumeurs cérébrales. Des états de CIVD peuvent compliquer une atteinte cérébrale du fait de la richesse de cet organe en facteurs tissulaires (Sultan et al. , 1992, 430) .

La maladie thrombo-embolique veineuse est de survenue fréquente dans la littérature concernant le traitement du LCP. Elle est relativement fréquente dans les séries que nous avons plus particulièrement étudiées. 3 patients (sur 25) dans l'étude de Glass et al. (1994, 192), 2 (sur 52) de la série de Schultz et al. (1996, 406) , 2 (sur 18) de la série de Glass et al. (1996, 193), 1 (sur 23) de la série de Hoang Xuan et al. (1997, 227) et 17 (sur 74) de la série de Mac Allister et al. (2000, 295) présentent une thrombose veineuse périphérique. 1 (sur 32) de la série de Bessell et al. (1996, 46), 1 (sur 53) de celle de O'Neil et al. (1999, 346), 1 (sur 52) de la série de Schultz et al. (1996, 406), 1 (sur 14) de celle de Sandor et al. (1998, 399), 2 (sur 74) de la série de Mac Allister et al. (2000, 295) présentent une embolie pulmonaire, celle-ci étant parfois mortelle. Enfin 1 patient (sur 52) de la série de Schultz et al. (1996, 406) présente un syndrome de la veine cave supérieure, et 1 (sur 74) de la série de Mac Allister et al. (2000, 295) présente une thrombose de l'artère fémorale (aussi liée à la procédure thérapeutique). Il n'y avait pas de complications thromboemboliques signalées dans l'étude de Nelson et al. (1992, 331) bien qu'une chimiothérapie soit parfois utilisée en seconde intention (essentiellement à base de CHOP), ni dans celle de Shibamoto et al. (1990, 410) dont le traitement ne comportait pas de MTX. Ni dans celles de Brada et al. (1998, 70), de Guha Takurta et al. (1999, 199) , ni dans celle de Freilich et al. (1996, 183) bien que celles-ci soient basées sur un traitement avec méthotrexate. Une embolie pulmonaire survint dans la série de O'Neil et al. (1999, 346) étudiant l'activité du CHOP (51 patients), mais dans ce cas l'éventuel traitement de seconde intention n'était pas précisé).

Compte tenu du fait que de nombreux protocoles utilisent les corticoïdes (et le MTX en seconde intention) et que tous ont des patients perdus de vue ou décédés de causes inexpliquées, et que la MTEV est connue survenir fréquemment au cours des tumeurs cérébrales, il n'est pas possible de tirer quelque conclusion sur le rôle de ces médicaments dans la survenue de cette complication. En cas de décès inexpliqué il semble licite d'évoquer dans ce contexte une embolie pulmonaire, mais d'autres hypothèses telles qu'un envahissement des structures du système nerveux végétatif situées dans le tronc cérébral est aussi à envisager.

En dehors des manifestations de la maladie thrombo-embolique veineuse, il est possible que les perturbations de la coagulation enregistrées au cours des pathologies cérébrales et peut-être du traitement du LCP, interviennent aussi dans la genèse de complications neurologiques (neurotoxicité) aiguës ou subaiguës, mais surtout tardives, comme pourraient l'évoquer les anomalies anatomopathologiques observées rapportant les perturbations des cellules endothéliales et le rôle thérapeutique (restant à confirmer) des traitements anticoagulants. Là encore nous avons déjà évoqué l'action potentielle d'une hyperhomocystéinémie éventuelle induite par le MTX (et les corticoïdes).

La maladie thrombo-embolique veineuse est un phénomène bien connu au cours de la prise en charge des patients cancéreux (Luzzato et Shaeffer, 1990, 294 , Emmerich, 2000, 164) et plus particulièrement ceux porteurs de tumeurs cérébrales (des taux de TVP de 9 à 50 % et d'embolie pulmonaire de 1,5 à 3 % sont cités en incluant les rapports autopsiques), victimes d'AVC ou dans les suites d'une intervention neuro-chirurgicale (Cheruku et al. , 1991, 99 , Thapar , 1995 , 433). Les mécanismes évoqués font intervenir les perturbations du système de la coagulation au cours des cancers (états d'hypercoagulabilité, relarguage de substances par les tumeurs, ainsi que les autres classiques facteurs de la triade de Virchow). Dans l'étude de Cheruku et al. (1991, 99) 19 % des 77 patients atteints de gliomes malins de haut grade rapportés par les auteurs ont présenté des manifestations cliniques de thrombose veineuse périphériques ou d'embolie pulmonaire (dont 1 décéda), les patients ne recevant pas de méthotrexate. Les auteurs confirment la plus grande survenue de MTEV lors d'une hémiparésie ou de l'existence de crises comitiales. Quevedo et al. (1994, 379) dans le même contexte rapportent 28 % de patients présentant cette complication (18 patients, 11 ayant présenté une TVP, 5 une embolie pulmonaire et 2 une thrombose veineuse superficielle). La survenue de ces complications était plus fréquente en cas de parésie d'un membre, ou d'un antécédent identique en dehors du contexte de tumeur cérébrale. Dans l'étude de Cheruku et al. (1991, 99) les patients recevaient une héparinothérapie (TCA à 1,5 T) avec relais par de la warfarine (TP à 1,5 T), 2 patients souffrirent d'une hémorragie intestinale et un troisième d'une hémorragie cérébrale. Quevedo et al. (1994, 379) concluent que le traitement anticoagulant par héparine et relais par warfarine est peu pourvoyeur d'hémorragie

intracérébrale, et qu'un traitement par aspirine (doses et motifs non précisés, étude rétrospective) au moment de l'intervention neurochirurgicale réduit la survenue de ces complications.

Les taux pourraient varier en fonction du type de tumeurs (Levi et al. cités par Quevedo et al. , 1994, 379 , Sawaya et al. cités par Thapar, 1995 , 433) avec des taux maximums rapportés pour les méningiomes, mais aussi du site tumoral. Pour Rosenthal (1995 , 394) la survenue de MTEV au cours du LCP semble importante, Doolittle et al. (2000, 153) rapportant l'activité d'une chimiothérapie avec RBHE délivrée à des patients ayant des tumeurs cérébrales de natures histologiques diverses, observaient la survenue plus fréquente de complications thrombo-emboliques au cours des gliomes malins (19 cas de TVP sur 33, 4 d'embolie pulmonaire sur 6 et 2 AVC sur 3 survenant chez 89 patients atteints de gliomes alors que l'étude portait sur 221 patients adultes dont 57 ayant un LCP).

Les perturbations de la coagulation décrites chez les patients atteints de cancers ou de tumeurs cérébrales sont multiples, elles proviennent d'études en laboratoire et leur importance clinique reste encore à démontrer. Un patient de notre série présentait des anticoagulants circulants, sans manifestations cliniques en rapport (Piette et al. , 1998, 365) . La libération de phospholipides (phosphatidyl sérine) d'origine cérébrale ou tumorale lors de l'apoptose (en particulier de cellules de la lignée lymphocytaire) a été évoquée comme un facteur potentiel favorisant la survenue de MTEV au cours des tumeurs cérébrales. La découverte d'anticorps antiphospholipides au cours des lymphomes est rapportée (Le Loët et al., 1997, 282 , Liozon et al. , 2001, 289) , leur rôle dans la survenue d'une MTEV reste cependant discuté (Arvieux et al. , 1997, 19).

Nous sommes frappés par la répétition de l'embolie pulmonaire sous traitement bien conduit chez un de nos patients valides, et sommes amenés à évoquer le rôle potentiel du traitement (survenant chez un individu peut-être prédisposé) et en particulier celui du méthotrexate. Le méthotrexate, nous l'avons précédemment évoqué, est un antifolate inhibant directement la dihydrofolate réductase (Espie et al. , 1992 , 168) et certains de ses dérivés (polyglutamates) ont une persistance intracellulaire durable et peuvent avoir une action. La carence en folates est impliquée dans la survenue d'une élévation de l'homocystéinémie (Jacob et al. , 2000, 234), bien qu'une limite de « normalité » au taux sanguin d'homocystéine ne soit pas encore déterminée, l'élévation de l'homocystéinémie est montrée être en rapport avec la survenue de thromboses artérielles et /ou veineuses (Cacoub et al. , 1996, 77, Cacoub et al. 77 , 1999, Demuth et al. , 2000, 144). Plusieurs causes, acquises ou congénitales, à cette anomalie du métabolisme peuvent être évoquées, et en particulier les mutations de certaines enzymes ou cofacteurs intervenant sur les voies de reméthylation ou de transsulfuration. Les hypothèses actuelles sur la toxicité de l'homocystéine font appel à sa toxicité sur les cellules endothéliales, son action sur les cellules musculaires lisses vasculaires et sur certains facteurs de la coagulation, l'activation plaquettaire et leucocytaire. Dans certains cas la supplémentation en folates a montré un rôle bénéfique (Cacoub et al. , 1999, 78). Ces éléments amènent à évoquer le rôle du Méthotrexate dans la survenue de la MTEV au cours du traitement du LCP et peut-être aussi sur la neurotoxicité, les anomalies des cellules endothéliales intervenant au cours de cette dernière et l'hyperhomocystéinémie ayant été mise en cause dans la survenue de syndromes démentiels (Seshadri et al. , 2002, 408). Il serait intéressant de rechercher une hyperhomocystéinémie avant de débiter un traitement par MTX (test de charge en méthionine, ...) ainsi que des carences vitaminiques ou des perturbations favorisant cette anomalie (perturbations métaboliques, hépatiques ou rénales, ...) et de surveiller l'évolution du taux d'homocystéine au cours du traitement ainsi que son influence sur la survenue de MTEV, mais aussi d'anomalies pouvant entrer dans le cadre d'une neurotoxicité. Mais l'éventuelle anomalie induite par le MTX peut se trouver au niveau cellulaire et non sanguin, et alors l'absence d'hyperhomocystéinémie ne permettra pas d'éliminer le rôle du MTX. Dans ce mécanisme pourrait alors intervenir non pas seulement le MTX, mais peut être un surdosage en acide folinique par un effet compétitif avec l'acide folique non sur les récepteurs membranaires mais sur leurs cibles intracellulaires. Par ailleurs il pourrait être utile de rechercher d'autres facteurs de MTEV, extrinsèques (tabagisme, dyslipémies, médicaments, ...), mais aussi intrinsèques (déficits ou mutations de molécules intervenant dans la coagulation, protéines C ou S, antithrombine III, mutations du facteur V ou du fibrinogène, ...), et de connaître ainsi leurs rôles éventuels dans la survenue de ce type d'événements, et de poser les éventuelles indications d'un traitement préventif.

Thoron et De Angelis (1991, 437) rapportent que l'incidence de maladie thrombo-embolique veineuse chez des patients ayant une tumeur cérébrale est plus importante que dans les autres tumeurs néoplasiques, récemment trouvée à 37 % des glioblastomes. Ils font une étude rétrospective de 55 patients atteints de LCP, suivis de janvier 1985 à octobre 1990 au MSKCC. 10 patients (18 %) développèrent une MTEV, 9 une TVP documentée en angiographie et 1 une TVP et une EP. Tous étaient traités par radio-chimiothérapie, 9 avec du MTX par voie systémique et MTX IT et 1 par MTX IT seul. 8 /11 développèrent leur complication dans les six semaines de la procédure chirurgicale (biopsie stéréotaxique ou pose d'un réservoir d'Ommaya). 7 /11 étaient alités au moment de l'événement et 4 pouvaient se déplacer. Tous avaient une atteinte motrice focale d'un membre ou deux. Au moment de la maladie 10 /11 recevaient un traitement et le 11 ème était dans les

deux mois après la fin du traitement. 8 étaient traités par héparine suivie de warfarine durant 3 à 6 mois, sans complication hémorragique. 3 eurent un filtre de Greenfield du fait d'une instabilité à la marche. Bien qu'il soit possible de craindre que le caractère angiocentrique du LCP puisse prédisposer aux hémorragies dans le SNC lors d'une anticoagulation, aucun cas n'était observé. Ceci est à mettre en parallèle avec le rapport de Glantz et al. (1994, 191) décrivant un patient qui recevait une héparinothérapie 48 heures après biopsie cérébrale stéréotaxique et dont une IRM ne révélait, quatre jours plus tard que quelques pétéchies au site de prélèvement.

Facteurs pronostiques.

Dans ce chapitre nous ferons une revue des facteurs pronostiques mis en évidence avec chaque protocole et exposés avec ceux-ci, mais surtout de ceux provenant de séries à traitements hétérogènes plus à même d'établir une différence, car comportant des effectifs plus importants.

Bien que d'un intérêt discuté (S. A. Glantz, Introduction aux biostatistiques) nous présentons certaines valeurs de p associées aux facteurs pronostiques afin d'entrevoir une possible « puissance » de la valeur pronostique de cet élément.

Les lymphomes systémiques possèdent des systèmes de classification de critères pronostiques et de survie éprouvés, consensuels et permettant une adaptation thérapeutique. Même si les discussions existent, elles portent sur des améliorations potentielles et actuellement aucune supériorité franche de l'un n'est démontrée sur les autres (Coiffier et al. 1989, 103, Shipp et al. , 1993, 414). Les modèles de classification sont principalement établis à partir de l'âge, du stade tumoral, du taux de LDH sérique, du statut de performance, du nombre de sites de la maladie. Il en est tout autrement du LCP.

Très peu d'études évaluent les facteurs de réponse au traitement, mais beaucoup étudient les facteurs de survie suite à un ou plusieurs traitements, les deux étant généralement liés. Cette liaison est admise dans les lymphomes ganglionnaires pour Haïoun et Reyes (1992, 205) , ce qui est aussi le cas pour le LCP dans notre étude mais sujet à discussion pour plusieurs auteurs. Par ailleurs certains facteurs pronostiques de survie peuvent ne pas être des facteurs de réponse au traitement (et réciproquement), ceci est vérifié dans l'étude de Shipp et al. (1993, 414) où les patients de plus de 60 ans avaient le même taux de RC que ceux moins âgés mais pour lesquels la survie à 5 ans était inférieure du fait d'une moindre tolérance au traitement (cette survie à long terme étant en relation avec la médiane de survie). Dans d'autres études cette moindre survie à long terme dans les groupes de patients plus âgés pourrait faire intervenir des maladies intercurrentes. Si la survie est le but final de tout traitement, la recherche des éléments favorables à sa prolongation se fait généralement (et consensuellement) par la comparaison de courbes de survie établies selon la méthode des moments de Kaplan - Meier, cependant certaines études se basent sur des éléments plus indirects tels que les taux de survie à un moment du recul évolutif donné, qui restent des critères dits « intermédiaires ». Lorsque les groupes sont établis sur la présence ou l'absence d'un critère (par exemple l'existence d'une valeur normale de la Protéine C Réactive) la détermination de son éventuelle valeur pronostique est relativement simple et peu soumise à discussion. Il en est tout autrement lorsqu'il s'agit d'étudier une variable continue où il faut d'abord déterminer une limite permettant de discriminer deux groupes, un facteur de survie peut alors être rejeté avec une certaine limite alors qu'il sera accepté avec une autre. Le travail serait considérable s'il fallait étudier toutes les variables continues avec toutes les limites possibles. Afin de faire une première sélection de ces critères, nous avons étudié des facteurs potentiels de survie à partir d'une évaluation systématique du rôle des éléments du bilan initial sur la réponse au traitement d'attaque, sur la réponse au traitement d'entretien et sur la survie au-delà de 100 semaines (cette limite étant choisie pour les raisons exposées dans l'étude de la série). Nous avons systématiquement étudié l'influence sur la survie des facteurs de réponse ($p < 0,05$) et les facteurs potentiels de réponse (p dans l'intervalle $]0,05, 0,10]$) au traitement d'attaque, ceux de réponse au traitement d'entretien ainsi que les facteurs ($p < 0,05$) et les facteurs potentiels (p dans l'intervalle $]0,05, 0,25]$) de survie au-delà de 100 semaines (afin de tenter de compenser la faible puissance discriminante des tests due au faible effectif de notre série), ainsi que ceux cités dans la littérature, lorsque cela était possible. Une autre méthode de détermination possible, sur des groupes d'effectifs plus importants afin de considérer la courbe de survie comme une fonction continue, serait de considérer qu'elle est la représentation en miroir de la somme de deux courbes de « décès », celle des décès liés à la progression de la maladie (même invisible) et dont l'importance est maximale au début, et celle des décès liés à une authentique récurrence, chacune pouvant être approchée par des moyens mathématiques, la limite serait alors l'abscisse de l'intersection des deux courbes.

Eviction faite de toute considération de fiabilité statistique, ces facteurs de survie sont relatifs à deux éléments, le patient (et sa maladie) et le traitement administré. Ceux-ci ne sont pas dissociables au sein d'une même étude et c'est seulement par la confrontation de plusieurs études entre elles que l'on peut envisager que certains facteurs relatifs au patient puissent ne présenter qu'un très faible lien avec le traitement lui-même, ce qui est probablement le cas de l'âge et de l'état du patient représenté par l'index de performance (la détermination de celui-ci ne faisant pas encore l'objet d'un consensus). Bien que la maladie lymphomateuse primitive du SNC soit alors considérée comme une seule entité faite d'effectifs insuffisants et de critères discriminants incomplets, il doit être gardé à l'esprit qu'il s'agit probablement en réalité d'une nébuleuse recouvrant plusieurs processus pathologiques dont les classifications actuelles ne donnent qu'un aspect très incomplet. Enfin, comme déjà souligné, il est nécessaire de considérer de possibles modifications de ces maladies au cours du temps.

L'intérêt de ce chapitre est donc de mettre en évidence les éléments initiaux ayant un rôle positif ou négatif sur la survie, permettant à terme d'assurer la meilleure adéquation entre un traitement et un patient donné, avec comme seul but la plus longue survie, cela prenant en compte l'efficacité thérapeutique comme la tolérance aux effets secondaires potentiellement mortels directs ou indirects.

Enfin nous avons choisi de classer chaque critère comme lié au patient, à la tumeur ou au traitement. Cela facilite la présentation mais reste discutable car étant objet d'une interprétation. En effet une variable telle que le statut de performance est représentative de l'état physiologique du patient permettant de supporter un traitement mais reste indissociable des conséquences de la tumeur, de la même manière, l'élévation de la protéine C réactive est-elle liée à une réaction de l'organisme soumis à l'agression et alors « liée au patient » ou est-elle le reflet d'une sécrétion d'origine tumorale stimulant sa synthèse par un ou plusieurs organes et alors « liée à la tumeur » mais aussi aux capacités du corps à répondre à cette stimulation ? La question n'est pas « quel facteur est lié au patient, à la tumeur ou au traitement », mais serait « quelle est la part de chaque facteur pronostique revenant à chacun des trois groupes ».

Facteurs confondants.

La plupart des études, dont la nôtre, présentent des facteurs pronostiques établis uniquement en analyse univariée, faute d'outils informatiques pour réaliser l'analyse multivariée prenant en compte l'interdépendance des facteurs mis en évidence par l'analyse univariée. Certaines auteurs, cependant, présentent des résultats obtenus en analyse multivariée. Nous allons ici exposer quelques résultats obtenus, afin de montrer que les facteurs mis en évidence par la première ne sont pas toujours vérifiés par la seconde. Pour Blay et al. (1996, 55) les facteurs pronostiques significatifs sont pour la survie globale en analyse univariée, l'âge inférieur à 61 ans ($p = 0,00001$), le statut de performance (IPI) inférieur ou égal à 2 ($p = 0,00001$), le S.P. inférieur ou égal à 1 ($p = 0,003$), la protéinorachie inférieure à 0,6 g/l ($p = 0,0001$), l'atteinte du corps calleux ou de la substance grise sous corticale ($p = 0,005$), l'élévation des LDH ($p = 0,03$), l'atteinte du cervelet ou du tronc cérébral ($p = 0,05$). Parmi les facteurs thérapeutiques l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie ($p = 0,01$), le traitement associant le MTX HD (plus de 1,5 g/m², deux cures ou plus) ($p = 0,0001$), et le traitement par cytarabine ($p = 0,001$). La dose totale de radiothérapie (50 grays ou moins versus au-delà de 50) n'est pas corrélée à la survie globale ($p = 0,2$). Alors qu'en analyse multivariée seuls l'âge de moins de 61 ans, le statut de performance de 2 ou moins, la protéinorachie de moins de 0,6 g/l et le traitement avec du MTX HD étaient identifiés être des facteurs indépendants ($p < 0,001$). Lorsque les facteurs de l'IPI (LDH > la normale, statut de performance supérieur à 1, âge de plus de 60 ans, plus de 1 site extra ganglionnaire, le stade d'Ann Arbor > 2) étaient pris dans le modèle, le traitement par MTX HD avait une valeur pronostique indépendante ($p = 0,003$). Les évolutions des patients recevant une radiothérapie et une radiothérapie avec chimiothérapie n'incluant pas de MTX-HD étaient similaires (médianes de survie globales de 9 et 8 mois respectivement, $p > 0,2$) et dans les deux cas significativement inférieures à celle des patients traités par MTX HD (médiane de 26 mois, $p < 0,01$). Reni et al. (1997, 386) trouvent une valeur pronostique en analyse univariée à l'âge, la chimiothérapie systémique, la chimiothérapie intrathécale, la dose de plus de 40 grays en RET, celle totale de plus de 50 au lit tumoral après RET, à la chimiothérapie combinée à la chimiothérapie sur l'une quelconque des deux seule, à la séquence thérapeutique, au MTX-HD, alors qu'en analyse multivariée seuls l'âge, la dose de plus de 40 grays en RET, la chimiothérapie par MTX-HD et la chimiothérapie intrathécale sont confirmés être des facteurs pronostiques.

Corry et al. (1998, 110) à partir d'un groupe de 62 patients traités dans leur centre entre 1982 et 1994, étudiaient les facteurs pronostiques identifiés dans la littérature, une survie plus longue était associée à un statut de performance de 1 ou moins (échelle OMS), l'âge de moins de 60 ans, l'œdème périfocal (absent,

mineur, modéré), une protéinorachie de moins de 0,6 g/l, une lésion unique, non infratentorielle, de petit diamètre (moins de 40 mm), la réponse à la corticothérapie préalable, la dose de radiothérapie au volume cible de 45 Gy ou plus, et le traitement combiné, le sexe et l'atteinte du LCR. En analyse univariée le sexe masculin ($p = 0,03$), l'âge de moins de 60 ($p = 0,006$), le statut de performance OMS de 1 ou moins ($p = 0,004$), la dose planifiée au volume cible de 45 grays ou plus ($p = 0,018$) et le traitement combiné ($p = 0,042$) étaient associés à une survie globale statistiquement meilleure. Les auteurs réalisaient deux analyses multivariées étudiant la dose de radiothérapie ou le traitement combiné, après ajustement pour l'âge, le sexe, le statut de performance, la dose de radiothérapie planifiée de 45 grays ou plus ($p = 0,44$) et le traitement combiné ($p = 0,57$) n'étaient pas des éléments significatifs. Le sexe n'était pas un facteur pronostique lorsque l'âge et le statut de performance étaient pris en compte ($p = 0,075$).

Krogh-Jensen et al. (1995, 259) réalisaient une analyse multivariée selon le modèle de Cox, intégrant les facteurs pronostiques mis en évidence en analyse univariée, l'indice de performance WHO (2 - 4), l'âge supérieur à 61 ans, une chirurgie extensive, la durée des symptômes supérieure à 6 semaines, le sexe, l'unicité ou la multiplicité lésionnelle, l'association radio-chimiothérapie, le grade histologique intermédiaire ou haut. Les éléments identifiés comme étant des facteurs pronostiques en analyse multivariée étaient le statut de performance de 2 ou plus, et l'âge de 61 ou plus.

Enfin nous verrons que pour un même protocole le recul évolutif apporte certaines modifications dans la mise en évidence de facteurs pronostiques.

Facteurs de réponse aux traitements.

Dans notre étude les facteurs de réponse au traitement d'attaque sont :

- la corticothérapie pré-biopsique ($p = 0,012$) est en relation avec la survenue plus fréquente d'une RC que d'une MS ($p = 0,011$), la différence n'est pas statistiquement significative pour les autres comparaisons mais cela est probablement dû au faible effectif et au test utilisé. L'existence d'une corticothérapie pré-biopsique est associée de façon statistiquement significative à une réponse complète ou partielle ($p = 0,004$). Le critère « présence d'une corticothérapie pré-biopsique » comme prédictif d'une réponse complète ou partielle a une sensibilité, une VPP de 84 %, une spécificité et une VPN de 75 %.

- Le délai entre le premier signe d'« AEG » et le premier examen neuroradiologique ($p = 0,020$), pouvant être un indicateur de l'évolutivité tumorale ou de la réaction de l'organisme, avec une meilleure réponse en cas de délai plus long (limite entre 57 et 90 jours). A noter que les signes généraux ne sont révélateurs que chez des patients obtenant une RC ou une RP après la CA, et que l'on ne retrouve pas cette valeur pronostique avec le premier signe neurologique ou oculaire, ce qui fait évoquer le rôle même de signes « B » comme marqueurs de la mise en route de mécanismes de défense de la part de l'organisme et non seulement comme témoins « passifs » d'une réaction de ce même organisme à la sécrétion de molécules médiatrices inflammatoires par la tumeur. Cet élément est à confronter avec le fait que l'on ne retrouve pas, cependant, cette valeur pronostique pour le critère présence ou absence de signe d'« AEG » comme éléments révélateur ($p = 0,130$), peut-être du fait du faible effectif.

Nous verrons ultérieurement que la présence ou l'absence de signes généraux ne semble pas statistiquement liée à la qualité de la réponse (peut-être du fait d'un effectif insuffisant ?).

Cependant les patients dont le délai entre l'apparition du signe « AEG » révélateur et le premier examen neuroradiologique est supérieur à 90 jours obtiennent tous une RC, alors que ceux dont ce délai est inférieur à 57 jours obtiennent tous une RC. Ce critère a donc une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 100 %.

- le sous-type histologique dans la classification de Kiel ($p = 0,025$), mais sans pouvoir identifier les facteurs pronostiques par le test de Bonferroni, le sous type dans la classification de la W.F., avec une réponse complète plus fréquente pour le groupe H que pour le groupe G (comparée à la RP). ces éléments restant à relativiser du fait du faible effectif de chaque groupe.

- enfin, la présence d'un effet de masse en neuroradiologie ($p = 0,010$), avec une réponse partielle plus fréquente qu'une maladie progressive. Ces données sont à confronter au fait que l'on n'enregistre pas la même tendance pour la réponse complète, là encore, peut-être du fait du faible effectif. Cependant cet élément est à relativiser car il est probable que l'effet de masse soit dépendant de nombreux facteurs, tels que le volume tumorale, l'infiltration du parenchyme cérébral et l'œdème cérébral, et cette relation entre réponse partielle et effet de masse reflète en réalité la prédominance de l'une de ces composantes sur les deux autres, cet aspect devrait aussi prendre en compte l'éventuelle corticothérapie au moment de l'examen neuroradiologique, ce qui ne pouvait être fait dans cette étude. Pour ces raisons nous n'avons pas calculé les

caractéristiques du test.

– la dose de méthotrexate ($p = 0,022$) mais les comparaisons deux à deux ne montrent pas de différence

Nous trouvons comme facteurs potentiels de réponse au traitement d'attaque

- le délai entre l'apparition des signes neurologiques et le premier examen neuro radiologique ($p = 0,078$), celui entre l'apparition d'une altération de l'état général et le premier jour de la chimiothérapie d'attaque ($p = 0,094$)
- la présence de signes cliniques évocateur d'une hypertension intracrânienne ($p = 0,075$)
- l'aspect spontanément hypodense ($p = 0,063$) la prise de contraste homogène ($p = 0,087$) en TDM, la présence d'un isosignal en T2 en IRM ($p = 0,095$)
- la survenue d'une toxicité érythrocytaire sous 3 g de MTX par m^2 lors du traitement d'attaque ($p = 0,089$).

Nous ne mettons en évidence qu'un seul facteur de réponse au traitement chimiothérapique complet, le rapport taux de LDH dans le LCR / taux sanguin de LDH est significativement plus faible en cas de réponse complète au traitement chimiothérapique ($p = 0,049$). Le nombre de patients en RC est significativement plus grand que celui de ceux n'obtenant pas cette réponse lorsque ce rapport est inférieur à 0,3 ($p = 0,044$). Ce critère ayant une sensibilité de 100 %, une spécificité de 50 %, une valeur prédictive positive de 67 % et une valeur prédictive négative de 100 %.

Un seul élément approche la significativité statistique sans cependant l'atteindre (p dans l'intervalle $[0,10$ et $0,05[$), et pourrait ultérieurement s'avérer être un facteur potentiel pronostique de réponse aux traitements d'attaque et d'entretien, la toxicité érythrocytaire (toutes doses de MTX confondue) lors du traitement d'attaque ($p = 0,076$).

Comme déjà signalé, dans ce travail nous ne pouvons parfois pas déterminer l'importance de chaque composante dans un test où le test statistique sur la globalité des critères montre une différence statistiquement significative, du fait de l'utilisation du test de Bonferroni dans ce but, alors que celui-ci est reconnu comme trop conservateur par de nombreux auteurs.

Le seul travail systématique présentant des résultats sur ce thème est celui de Balmaceda et al. (1995, 27). L'âge, le sexe, la protéinorachie supérieure à 1,5 N, la présence de cellules lymphomateuses dans le LCR, la présence d'une maladie leptoméningée au moment du diagnostic n'influençaient pas la probabilité d'obtenir une réponse complète. Le pourcentage de patients obtenant une réponse complète ne différait pas en fonction du traitement reçu, 76 % des patients dans le groupe de patients recevant le traitement conventionnel et 82,6 % des patients recevant le traitement à visée leptoméningée (MTX intrathécal par l'intermédiaire d'un réservoir d'Ommaya, MTX HD plus de 1 g / m^2 , ou cytarabine HD plus de 3 g / m^2) ($p = 0,47$). Le seul facteur influençant le délai avant récurrence était le traitement initial ($p = 0,017$), ce délai n'était pas affecté par la présence d'une maladie leptoméningée, ni par l'âge, le sexe, la présence d'autres localisations que leptoméningées, la présence d'autres anomalies du LCR (leucocytes, protéines, glucose, β 2 μ , β glucuronidase, LDH 5).

Cuny et al. (1998, 117) rapportent l'absence de rôle du type de traitement dans la survenue d'une rémission initiale, cependant le type de traitement influençait la durée de celle-ci (12 mois en moyenne avec la radiothérapie et 35 mois avec le traitement combinant chimiothérapie et radiothérapie) ($p = 0,03$).

Facteurs de survie.

Observations provenant de notre étude.

Les seuls facteurs favorables de survie mis en évidence dans notre étude sont l'arrêt de la corticothérapie avant la biopsie ($p = 0,016$), la dose de corticothérapie avant biopsie de moins de 500 mg d'équivalent méthylprednisolone ($p = 0,023$) pour le sous groupe de patients ayant reçu une corticothérapie pré-biopsique ; et dans le groupe entier la possibilité d'arrêter la corticothérapie avant la biopsie ($p = 0,036$), le délai entre le premier signe neurologique et l'examen neuroradiologique initiale inférieur à 7 ($p = 0,044$) ou 8 jours ($p = 0,013$), le taux de Protéine C réactive inférieur à 5 mg / l ($p = 0,048$), une réponse complète ou partielle au traitement d'attaque ($p = 0,000$) et une réponse complète ($p = 0,001$) et une réponse complète ou partielle ($p = 0,000$) en fin de traitement d'entretien.

Il semble que l'impact de la dose et du délai d'arrêt de la corticothérapie pré-biopsique soit dû au fait que ces éléments sont le reflet de l'état du patient peut-être plus que du fait que la réponse tumorale à la

corticothérapie pourrait être indicative de sa réponse à la chimiothérapie spécifique, encore faudrait-il tenir compte du fait que les patients répondant à la corticothérapie sont statistiquement plus jeunes que ceux n'y répondant pas à l'inverse des résultats de Cuny et al. (1998, 117). Quant à l'influence de la réponse au traitement d'attaque, puis d'entretien, elle semble plausible puisque, comme nous allons le voir, d'autres auteurs retrouvent cet élément.

Facteurs liés au patient.

L'âge.

Dans notre étude l'âge n'est pas un facteur pronostique de survie pour les valeurs étudiées ≤ 50 , ≤ 55 , ≤ 60 , ≤ 65 et ≤ 70 ans, p respectivement égal à 0,944, 0,749, 0,570, 0,657 et 0,936.

Pollack et al. (1989, 371) sur une série de 27 patients (tous recevant une radiothérapie et 9 une chimiothérapie) et en analyse multivariée trouvent que les patients âgés de moins de 60 ans ont un meilleur pronostic ($p < 0,0003$). Les patients âgés de moins de 60 ans ayant des taux de survie respectifs à 1, 2 et 5 ans de 77 %, 69 %, et 60 % alors que pour les plus âgés les taux sont de 62 %, 38 % et 31 %. Dans l'étude de Nelson et al. (1992, 331) l'âge est un facteur pronostique significatif de survie après radiothérapie avec une médiane de survie de 23,1 mois pour les patients ayant moins de 60 ans et de 7,6 mois pour les patients les plus âgés ($p = 0,004$). Il en est de même dans l'étude de Thomlinson et al. (1995, 436) pour qui la limite d'âge est de 60 ans (et plus) avec une valeur de p de 0,0006, ces auteurs évoquant l'intervention de métabolismes différents des médicaments, une tolérance inférieure aux traitements, une altération de la délivrance des médicaments au SNC, une différence de la biologie des LCP et enfin la moindre efficacité des mécanismes immunitaires et de détoxification après les traitements. Blay et al. (1996, 55) trouvent qu'en analyse multivariée l'âge de 60 ans ou moins est un facteur de meilleur pronostic ($p = 0,00001$)

Dans l'étude de Michalsky et al. (1990, 315) les taux de survie sans progression tumorale à 1 et 2 ans sont respectivement de 57 et 39 % pour les patients âgés de 60 ans ou moins contre 43 et 16 % pour les autres plus âgés. L'âge est un facteur pronostique dans l'étude de Bataille et Page (1997, 37) en analyse multivariée ($p < 0,0001$) avec une meilleure survie pour les patients âgés de moins de 60 ans ($p < 0,001$). Reni et al. (1997, 386) reprennent 1 180 cas de patients publiés dans la littérature et retrouvent une valeur pronostique à l'âge en analyse univariée mais aussi multivariée avec la médiane de survie des patients de plus de 60 ans de 12 mois alors qu'elle est de 21 mois pour ceux de 60 ans et moins ($p < 0,00001$). Corry et al. (1998, 110) trouvent une valeur pronostique favorable à l'âge inférieur à 60 ans, avec une survie de 39,5 mois versus 10,6, confirmée en analyse multivariée.

Cuny et al. (1998, 117) rapportent qu'en analyse univariée (sur une série de 49 patients) l'âge est le seul facteur prédictif de la survenue d'une rémission (rôle de l'âge plus avancé dans le groupe de patients ayant une meilleure réponse à la corticothérapie, à l'inverse des observations faites dans notre groupe). Il en est de même pour Balmaceda et al. (1995, 27) pour qui, en analyse multivariée (92 patients, $P = 0,023$), l'âge de plus de 50 ans est un facteur de mauvais pronostic de survie.

Dans l'étude de Bessell et al. (1996, 46) il apparaît que l'âge inférieur à 50 ans est un facteur pronostique, mais aussi qu'il est probablement une variable continue, 59 % des patients de moins de 60 ans, 25 % de ceux âgés de 60 à 69 ans et 0 % de ceux de 70 ans et plus, survivent à 5 ans, mais le rôle des pathologies intercurrentes et les causes de décès ne sont pas précisés. Abrey et al. (1998, 2) faisaient le même constat.

Bogdahn et al. (1986, 60) rapportent une corrélation entre l'âge et la survie sans cependant que celle-ci n'atteigne le degré de signification statistique (39 patients). Hochberg et Miller (1988, 229) ne retrouvent pas de valeur pronostique significative de l'âge sur la survie bien qu'ils aient « l'impression » que les patients de moins de 50 ans survivent plus longtemps que ceux plus âgés, avec des survies respectives à 1 et 2 ans de 70 % et 30 % contre 50 % et 16 %. De Angelis et al. (1990, 126) ne trouvent pas de valeur pronostique à l'âge, mais lors de la mise à jour des résultats de cette série de patients, Abrey et al. (1998, 2) trouvent que l'âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic est un élément favorable à la survie ($p = 0,01$). En analyse multivariée l'âge supérieur à 61 ans n'est plus, pour Krogh-Jensen et al. (1995, 259), un facteur de mauvais pronostic de survie.

Le sexe.

Dans notre étude (proportion anormalement élevée de femmes par rapport aux autres séries) le sexe n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,307$).

Dahlborg et al. (1996, 120) rapportent le sexe mâle, en analyse multivariée, comme de mauvais pronostic. A l'inverse Corry et al. (1998, 110) trouvent qu'en analyse univariée il est un facteur de pronostic favorable de survie, cet indice perdant sa significativité en analyse multivariée après ajustement pour l'âge. Balmaceda et al. (1995, 27) rapportent que, après récurrence, le sexe féminin était en analyse multivariée un facteur pronostique de plus longue survie ($p = 0,04$).

Pollack et al. (1989, 371), Bataille et Page (1997, 37) ne trouvent pas de valeur pronostique au sexe. Nelson et al. (1992, 331) rapportent que la significativité du sexe en analyse univariée disparaissait en analyse multivariée avec des femmes ayant un plus mauvais IK et un âge plus avancé.

Le lieu de résidence.

Pour Thomlinson et al. (1995, 436) le lieu de résidence (nord ou centre des USA) n'est pas un facteur de survie.

La période de traitement.

Pour Thomlinson et al. (1995, 436) la date d'intervention chirurgicale (avant 1984, 1984-1985, après 1985) n'est pas un facteur de survie. Alors que Brada et al. (1990, 69) rapportent que leurs patients traités avant 1982 avaient une médiane de survie de 23 mois comparée aux 8 mois de ceux traités après 85 alors que seul le statut de performance neurologique était un facteur pronostique identifié en analyse multivariée et que ses distributions sur les deux périodes étaient identiques.

Les antécédents.

Les antécédents personnels.

Pour Hochberg et Miller (1986, 229) l'éventuelle immunodépression sous-jacente est un facteur péjoratif de survie, cependant cette appréciation doit être nuancée et tenir compte du fait que de nombreux immunodéprimés de cette série étaient sidéens et dans ce cas du rôle des maladies infectieuses dans la précipitation du décès.

Les antécédents familiaux.

Pour Thomlinson et al. (1995, 436) la présence d'antécédents familiaux de cancer au premier degré est un facteur défavorable de survie ($p = 0,0149$).

L'index de performance.

Index de Karnofsky (Annexe 2).

Dans notre étude les valeurs limites de l'index de Karnofsky < 60 , < 70 , ≤ 70 , < 80 ne constituent pas de facteurs pronostiques de survie (p respectivement de 0,380, 0,672, 0,562, 0,247).

Pour Pollack et al. (1989, 371) un index de Karnofsky préopératoire de 70 ou plus est un élément favorable ($p < 0,02$). Les taux de survie à 1, 2 et 5 ans de ceux ayant un IK de 70 ou plus étaient de 88 %, 74 % et 61 %, alors que pour les autres les chiffres étaient de 40 %, 20 % et 20 %. Nelson et al. (1992, 331)

trouvent que l'IK est le facteur le plus significatif avec une valeur de p inférieure à 0,001, la médiane de survie étant de 21,1 mois pour les patients ayant un IK de 70 ou plus tandis que de 5,6 pour les autres.

Pour Abrey et al. (1998, 2), Bataille et Page (1997, 37) il ne s'agit pas là d'un élément pronostique.

Index OMS (Annexe 2).

Krogh-Jensen et al. (1995, 259) trouvent (en analyse multivariée) qu'un index de 2 à 4 est un facteur de mauvais pronostic. Pour Blay et al. (1996, 55) un index de performance inférieur ou égal à 2 est, en analyse multivariée, un facteur de meilleur pronostic. Corry et al. (1998, 110) trouvent une valeur pronostique favorable au statut de performance de 1 ou moins (échelle OMS) de 1 ou moins avec une médiane de survie de plus de 74,5 mois versus 16,7 mois, confirmée en analyse multivariée.

Le statut neurologique.

Michalsky et al. (1990, 315) utilisent une échelle de quatre grades sans en révéler la teneur et concluent qu'un état neurologique peu ou pas altéré est associé à un taux de survie de 63 % à 1 et 2 ans alors que de 43 et 16 % en cas d'altération plus profonde ($p = 0,04$), mais sans corrélation entre le degré d'altération neurologique et la survie. Nelson et al. (1992, 331) utilisant une échelle à 3 grades (1 : en activité, 2 : au domicile et 3 : hospitalisé)

Les symptômes.

La durée.

Dans notre étude les limites de < 7 jours et < 8 jours du délai séparant l'apparition des signes neurologiques et le premier examen neuroradiologique sont des facteurs pronostiques de survie (p respectivement de 0,044 et 0,013). Pour ce délai, la limite de 20 jours et les délais de 40 ou 60 jours entre apparition des signes neurologiques et le premier jour du traitement d'attaque n'ont pas de valeur pronostique (p respectivement de 0,496, 0,144 et 0,215).

Pollack et al. (1989, 371), Thomlinson et al. (1995, 436) (limite de 6 semaines), Bataille et Page (1997, 37) ne trouvent pas de valeur pronostique à la durée des symptômes précédant le diagnostic.

Le type.

Dans notre étude la présence de signe clinique d'hypertension intracrânienne ($p = 0,309$) et celle de signe d'altération de l'état général ($p = 0,206$) ne sont pas des facteurs pronostiques de survie.

La présence de signes d'atteinte lymphomateuse oculaire initiale ou initiale et survenant en cours de traitement ne sont pas des facteurs pronostiques de survie dans notre étude (p respectivement de 0,416 et 0,466).

Pollack et al. (1989, 371) ne trouvent pas de valeur pronostique aux symptômes précédant le diagnostic.

Pour Thomlinson et al. (1995, 436) l'absence de déficit focal est de meilleur pronostic ($p = 0,0402$). Alors que la présence d'une épilepsie ou d'une élévation de la pression intracrânienne ne sont pas des facteurs pronostiques de survie.

Bataille et Page (1997, 37) rapportent que Blay et al. (1993) considéraient l'existence de troubles de la mémoire comme un facteur de mauvais pronostic.

Biologie sanguine.

Dans notre étude la limite de 0,3 du rapport entre le taux de LDH dans le LCR et son taux sanguin n'est pas un facteur de survie ($p = 0,820$). Ce rapport n'a pas, à notre connaissance, été étudié dans la littérature consultée.

Taux de plaquettes.

Dans notre étude la valeur limite de 250 000 /mm³ du taux plaquettaire n'est pas un facteur pronostique (p = 0,585). Aucune autre étude ne rapporte l'intérêt de cette variable.

Protéine C Réactive.

Dans notre étude un taux de PCR < 5 mg /l est un facteur pronostique de survie (p = 0,048). Aucune donnée de la littérature consultée ne confirme cette observation.

LDH.

Dans notre étude le taux de LDH sérique dépassant la valeur normale (400 UI /l) n'est pas un facteur pronostique de survie (p = 0,404).

Pour Blay et al. (1998, 57) un taux sanguin normal de LDH) est un facteur favorable de survie avec des taux de survie respectifs à 1 , 2 et 5 ans de 56 % vs 45 %, 47 % vs 23 % et 35 % vs 20 % (p = 0,03) pour les patients dont le taux est inférieur ou égal à 1 N et pour ceux ayant un taux supérieur.

β 2 microglobuline.

Dans notre étude un taux de β 2 microglobuline dépassant la limite normale de 2,4 mg /l n'est pas un facteur pronostique de survie (p = 0,720).

Pour Blay et al. (1998, 57) les patients ayant un taux sanguin de β 2 microglobuline de plus de 3 g /l ont une survie marginalement plus basse (p = 0,06).

Données du LCR.**La glycorachie.**

Dans notre étude la limite de 0,7 g /l n'est pas un facteur pronostique (p = 0,226). Elle n'est pas non plus rapportée comme telle dans les articles consultés.

La protéinorachie.

Dans notre étude la protéinorachie de 0,6 g /l ou moins n'est pas un facteur pronostique de survie (p = 0,648).

Pour Blay et al. (1996, 55 , 1998, 57) la protéinorachie supérieure à 0,6 g /l est, en analyse univariée (p = 0,0004) et multivariée, un facteur de survie moindre. Balmaceda et al. (1995, 27) rapportent qu'en analyse univariée la protéinorachie de plus de 1,5 N était un facteur de survie (p = 0,024) mais plus en analyse multivariée où seul l'âge comptait.

Bataille et Page (1997, 37) rapportent que l'augmentation de la protéinorachie est rapportée élevée pour les tumeurs à proximité des ventricules, envahissant le corps calleux ou les structures sous corticales, ces localisations constituant par elle mêmes des facteurs défavorables, l'élévation de la protéinorachie pouvant être le reflet d'un envahissement méningé ou sous-épendymaire ou d'une agressivité tumorale.

LDH.

Dans notre étude nous retrouvons que les patients ayant ultérieurement des métastases systémiques ont un taux de LDH dans le LCR significativement plus élevé (avec les précautions exposées dans ce chapitre) que ceux qui n'en manifestent pas ($p = 0,021$). Cependant l'examen des valeurs ne permet pas de mettre en évidence de valeur limite comme facteur pronostique. Les articles consultés ne rapportent pas d'intérêt pronostique pour cette variable.

La cellularité.

Dans notre étude la cytorachie inférieure à 5 cellules par ml n'est pas un facteur pronostique ($p = 0,648$).

Pollack et al. (1989, 371) trouvent que la présence de cellules malignes dans le LCR est corrélée avec le risque de métastases à distance ($p < 0,05$). Bataille et al. (1997, 35) rapportent que la présence de cellules lymphomateuses dans le LCR serait un facteur de dissémination à distance dans certaines publications.

Présence de cellules lymphomateuses ou atypiques dans le LCR.

Dans notre étude la présence initiale de cellules lymphomateuses ou atypiques n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,243$).

La présence de cellules lymphomateuses ou atypiques initialement ou survenant en cours d'évolution n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,347$).

Aucune autre étude, à notre connaissance, ne rapporte à notre connaissance d'intérêt pronostique à ces éléments.

Présence de cellules lymphomateuses ou atypiques dans le LCR, ou d'une inflammation méningée à caractère lymphocytaire ou lympho-histiocytaire.

Dans notre étude ce critère n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,532$). Aucune autre étude ne rapporte à notre connaissance d'intérêt pronostique à cet élément.

Aucune autre étude, à notre connaissance, ne rapporte à notre connaissance d'intérêt pronostique à cet élément.

La réponse au traitement.

Dans notre étude nous montrons que la réponse complète ou partielle ($p = 0,000$) au traitement d'attaque, la réponse complète ($p = 0,001$) ou la réponse complète ou partielle ($p = 0,000$) au traitement d'entretien sont des facteurs pronostiques de survie.

Dans l'étude de Pollack et al. (1989, 371) les patients ayant une résolution complète de la tumeur en TDM à 6 mois du traitement avaient une survie plus longue ($p < 0,01$). Michalsky et al. (1990, 315) trouvent que les patients ayant une amélioration neurologique après radiothérapie (72 % de la totalité) ont un taux de survie à 1 an de 64 %, supérieur à celui de 25 % des patients en état neurologique stable ou dégradé ($p = 0,006$). Pour Freilich et al. (1996, 183) la réponse au traitement n'est pas un facteur pronostic de survie. Cuny et al. (1998, 117) rapportent une survie proportionnelle à la rémission initiale, la seconde représentant environ 75 % de la survie globale, la durée de rémission initiale n'étant influencée ni par l'âge ni par le statut de performance.

Reni et al. (1999, 387, 2000, 388) étudient les facteurs pronostiques à partir d'une série de 174 patients en échec thérapeutique tirés d'une revue de la littérature. Ils montrent qu'en analyse uni et multivariée les délais de survie (moment entre la récurrence et le décès) étaient significativement différents entre les patients atteints d'une récurrence et ceux en maladie progressive (respectivement 5 et 3 mois, $p = 0,02$). Cependant on peut penser que les deux groupes de patients ne sont plus comparables et que, compte tenu des considérations antérieurement développées sur l'hétérogénéité de la maladie lymphomateuse, il s'agisse de

maladies différentes touchant les deux groupes. La deuxième constatation des auteurs tendrait cependant à aller à l'encontre de cette remarque puisque la survie des patients récidivant avant le treizième mois et celle de ceux récidivant au-delà du douzième sont différentes (respectivement 4 et 10 mois, $p = 0,005$). L'intérêt de ce second constat est cependant tempéré par le fait que certains patients déclarés en RC aient en réalité été en réponse incomplète alors que la sensibilité des examens à détecter une maladie résiduelle était insuffisante, comme certaines constatations dans l'étude de notre série qui nous amènent à évoquer cette hypothèse. De plus les auteurs ne disposent pas du statut de performance et ne peuvent donc étudier son rôle.

Facteurs liés à la tumeur, Neuro- imagerie.

Plus encore que pour le lymphome systémique (Coiffier et al 1989, 103) le degré d'extension tumoral du LCP reste incertain et le facteur le plus difficile à obtenir compte tenu des moyens disponibles.

La masse tumorale.

Cette notion est approchée par le nombre et la taille des lésions mais approchée seulement car, en dehors de toute considération sur la sensibilité des examens d'imagerie à déterminer le nombre et le volume des lésions tumorales, aucune étude ne prend en compte une approche satisfaisante de celui-ci mais seulement des approximations telles que la dimension du plus grand axe, exceptionnellement les auteurs utilisent le volume du parallélépipède rectangle contenant la ou les tumeurs. L'importance du nombre de lésions doit être relativisée du fait de l'insuffisance des techniques neuroradiologiques actuelles couramment mises en application à refléter l'extension de la maladie.

Il s'agit là d'un élément important, qui comme nous l'avons déjà évoqué pourrait bénéficier de la mise en place de dosages de routine de marqueurs fonctionnels tels que certaines cytokines, ou de nouveaux critères mis en évidence en anatomopathologie du fait de l'amélioration des classifications et des observations sur l'environnement tumoral.

Nombre de lésions.

Dans notre étude l'unicité lésionnelle n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,603$).

L'unicité de la tumeur est un indice pronostique favorable pour Hochberg et Miller (1988, 229).

Ferreri et al. (1995, 174) trouvent que ce critère n'est un facteur pronostique que dans des observations isolées et non ultérieurement confirmées. De Angelis et al. (1990, 126) Blay et al. (1997, 56), Namasivayam et Teasdale (1992, 328) (en TDM) ne retrouvent pas de valeur pronostique de survie au nombre de lésions, ni Michalsky et al. (37 patients, 1990, 315). Pollack et al. (1989, 371), Thomlinson et al. (1995, 436), Dahlborg et al. (1996, 120) (en analyse multivariée), Blay et al. (1998, 57) (en analyse univariée), Namasivayam et Teasdale (1992, 328) ne trouvent pas de rôle pronostique à ce facteur.

La taille lésionnelle.

La taille de la tumeur n'est pas un élément ayant valeur pronostique de survie pour Pollack et al. (1989, 371), ni pour Michalsky et al. (1990, 315), ni pour Thomlinson et al. (1995, 436).

Alors que Mendenhall et al. (1983, 313) étudiant une série de 13 patients trouvent un plus mauvais pronostic pour les patients ayant une tumeur dont le plus grand axe dépasse 3,5 cm.

Localisation tumorale.

De Angelis et al. (1990, 126), Thomlinson et al. (1995, 436), Dahlborg et al. (1996, 120) (en analyse multivariée) ne retrouvent pas de valeur pronostique de survie à la localisation des lésions. Ferreri et al. (1995, 174) rapportent que ce critère n'est un facteur pronostique que dans des observations isolées et non ultérieurement confirmées.

Tumeur sus- ou sous-tentorielle.

Helle et al. (1984, rapportés par Ferreri et al. 1995, 174) trouvent que la localisation sous-tentorielle est associée à un plus mauvais pronostic. Pour Namasivayam et Teasdale (1992, 328) la lésion cérébelleuse est de plus mauvais pronostic. Alors que la localisation supra ou infra tentorielle de la tumeur n'est pas un élément pronostique selon Pollack et al. (1989, 371).

Cette discordance peut n'être cependant qu'apparente, en effet, nous avons antérieurement rapporté que certains patients décédés sans maladie décelable en neuro-imagerie avaient une infiltration du tronc cérébral à proximité des centres du système nerveux végétatif. Il est donc possible qu'au sein des localisations sous tentorielles certains auteurs aient plus de patients avec atteinte du tronc cérébral que dans d'autres séries, ayant par-là même des patients à plus mauvais pronostic, la localisation au niveau du tronc cérébral étant pour Blay et al. (1997, 56, 1998, 57) un indice de mauvais pronostic ($p = 0,07$) qui serait expliqué par la proximité des centres cardio-respiratoires et des voies d'écoulement du LCR.

Proximité des voies d'écoulement du LCR.

Pour Pollack et al. (1989, 371) une tumeur strictement hémisphérique cérébrale ou cérébelleuse est un facteur de survie ($p < 0,0003$), les taux de survie à 1, 2 et 5 ans étant dans ce cas 92 %, 84 % et 75 % comparés aux 46 %, 23 %, et 15 % des patients ayant des tumeurs localisées aux noyaux gris centraux ou aux régions périventriculaires, Blay et al. (1997, 56, 1998, 58) citent aussi ces deux dernières localisations comme de mauvais pronostic (en particulier en cas d'«image en aile de papillon»), ainsi que la proximité du tronc cérébral. Hochberg et Miller (1988, 229) retrouvent cette dernière localisation ainsi que la proximité des méninges comme facteurs de mauvais pronostic. Michalsky et al. (1990, 315) confirment ces résultats en rapportant des taux de survie respectifs à 1 et 2 ans de 66 et 52 % contre 31 et 10 % ($p = 0,04$). La localisation autour du quatrième ventricule est considérée comme de plus mauvais pronostic par Mendenhall et al. (1983, 313).

Michalsky et al. (1990, 315) évoquent la proximité du tronc cérébral, des voies d'écoulement du LCR et la propension à la survenue d'hydrocéphalie fatale, ainsi que la proximité des centres neuro végétatifs cardio-respiratoires comme étant des facteurs de mauvais pronostic. Bataille et al. (1997, 34) rapportent que la proximité d'une tumeur avec les ventricules, le corps calleux ou les structures sous corticales, était un facteur défavorable.

Localisation lobaire.

Pour Namasivayam et Teasdale (1992, 328) les patients ayant une localisation tumorale frontale ou temporale ont une médiane de survie respective de 24 et 23 mois, alors que pour ceux qui ont une atteinte temporale ou pariétale elles sont respectivement de 4 et 2 mois. Cependant les patients ayant une lésion frontale avaient un meilleur indice de performance initial et le délai diagnostique était dans ce cas plus long.

Atteinte des noyaux gris centraux.

Dans notre étude l'atteinte des noyaux gris centraux n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,850$).

Atteinte du corps calleux..

Dans notre étude l'atteinte du corps calleux n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,845$).

Localisation périventriculaire.

Dans notre étude la localisation périventriculaire de la tumeur pourrait être un élément potentiel en faveur d'une dissémination neurologique périphérique ($p = 0,073$), mais n'est pas un facteur pronostique de survie ($p = 0,630$).

Aspect en imagerie.

Dans notre étude ni la présence d'un aspect hypodense ou hyperdense en TDM (p respectivement de 0,853, 0,960), ni la présence d'un isosignal ou d'un hypersignal en T2 (p = 0,580) en IRM ni la présence d'un effet de masse modérée (p = 0,727) ne sont des facteurs pronostiques de survie.

L'œdème péritumoral.

La notion d'œdème péri tumoral doit être relativisée du fait du caractère diffus de l'extension de la maladie, cet aspect radiologique correspondant non seulement à une augmentation du contenu en eau (surtout en IRM), mais aussi au retentissement sur le parenchyme cérébral de la diffusion des cellules lymphomateuses dont les limites de la prise de contraste ne reflètent qu'une partie.

Namasivayam et Teasdale (1992, 328) rapportent une survie médiane de 2 mois en cas d'œdème sévère (diamètre de la zone supérieur à deux fois le diamètre de la tumeur) et de 21 mois dans le cas où il est faible à modéré. Cependant cette étude comporte un faible effectif (28) et les patients ayant un œdème sévère étaient aussi les plus diminués par la maladie, d'où un possible biais statistique.

L'aspect de la prise de contraste.

Dans notre étude l'aspect de la prise de contraste n'est pas un facteur pronostique de survie (p = 0,207).

Dans l'étude de Namasivayam et Teasdale (1992, 328), en cas de prise de contraste homogène et bien définie la médiane de survie est de 16 mois, de 156 mois en cas de prise de contraste en anneau et de 6 mois lorsqu'elle est inhomogène, mais les trois patients ayant une prise de contraste en anneau eurent aussi la plus forte dose de radiation (54 grays), d'où un possible facteur de confusion.

Critères anatomopathologiques.

Nous avons déjà évoqué les difficultés et l'imperfection des diverses classifications histologiques dans le LCP ainsi que leur évolution.

Pour O'Neil et Illig (1989, 342) et Thomlinson et al. (1995, 436) le sous-type histologique n'est pas un facteur pronostique de survie. Ferreri et al. (1995, 174) trouvent que le sous-type histologique n'est un facteur pronostic que dans des observations isolées et non ultérieurement confirmées. Pour Bashir et al. (1996, 29) la faible infiltration tumorale par les lymphocytes T serait de mauvais pronostic.

Le type immunologique.

Dans notre étude le type immunologique T ou B des lymphoblastes ne semble pas être un facteur pronostique de survie (le test du Log-rank ne peut être appliqué compte tenu du faible effectif du groupe de patients ayant un lymphome de type T).

Mac Cue et al. (1993, 296) citent Hardwidge et al. (1990) pour qui les patients atteints de LCP à cellules T ont un meilleur pronostic, cependant cette constatation porte sur un très faible effectif de trois patients. Pour Blay et al. (1997, 56) le type immunologique B ou T n'est pas un facteur pronostic et le sous type histologique ne l'influence que très peu.

Classification de Kiel.

Dans notre étude la comparaison entre les groupes de patients ayant un lymphome de type centroblastiques polymorphes et ceux dont il est de type centroblastique (les seuls dont l'effectif soit suffisant) ne montre pas de différence de survie (p = 0,661).

Bogdahn et al. (1986, 60) rassemblant 39 patients provenant de plusieurs séries de la littérature trouvent que la différence de survie entre les tumeurs de sous-type centroblastiques centrocytiques (équivalentes des tumeurs à grandes cellules clivées et non clivées selon Hochberg et Miller, 1988, 229), les formes centroblastiques (tumeurs à grandes cellules non clivées) et les tumeurs de haut grade non classées (LCP à grandes cellules) sont statistiquement significatives avec des médianes de survie respectives de 34 mois, 13,7 et 6,8 mois. Miller et al. (1994, 317) rapportent une étude de 104 patients leur permettant de conclure qu'un lymphome de grade histologique intermédiaire a un meilleur pronostic que celui de haut grade (médianes de survie respectives de 30,6 et 13 mois, $p = 0,13$), cependant et sans tenir compte du degré de signification couramment admis, les auteurs remarquent qu'aucun LCP de grade intermédiaire n'était survenu depuis 1983.

Namasivayam et Teasdale (1992, 328) rapportent que le sous-groupe dans cette classification n'était pas un facteur pronostique, et que l'aspect en TDM ne lui était pas corrélé.

Classification de la WF.

Dans notre étude la comparaison entre les groupes de patients ayant un lymphome de type G et ceux dont il est de type H (les seuls dont l'effectif soit suffisant) ne montre pas de différence de survie ($p = 0,734$).

Pour Hochberg et Miller (1988, 229) le sous-type histologique joue un rôle dans le pronostic avec des médianes de survie de 36,5 mois pour les lymphomes à petites cellules clivées, 35 mois pour ceux à petites cellules non clivées, 15,5 mois pour ceux à grandes cellules clivées, 13,5 mois pour ceux à grandes cellules non clivées et 11,25 mois pour ceux à grandes cellules immunoblastiques, mais les auteurs ne précisent pas le degré de significativité statistique de la différence. Pour Nelson et al. (1992, 331) la différenciation plasmocytoïde était de plus mauvais pronostic (médiane de survie de 7,6 mois contre 11 pour ceux ne la possédant pas), sans cependant atteindre le degré de significativité visé.

Helle et al. (1984, cités par Miller et al., 1994, 317) identifiaient les lymphomes diffus mixtes à grandes et petites cellules comme de plus mauvais pronostic. Les formes de haut grade identifiées chez 58 des 75 patients ayant eu une biopsie étaient associées à un temps médian de survie de 13 mois après la biopsie avec une fourchette au travers les différents sous-types de 9 mois pour les formes immunoblastiques (24 patients dont 5 survivants à 3 ans), 15 mois pour les formes à grandes cellules non clivées (15 patients dont 2 survivants à 3 ans), 12 mois pour les formes à grandes cellules clivées (7, 0), 31 mois pour celles à grandes cellules sans spécification (9 dont 3), 23 mois pour celles à petites cellules non clivées (3 dont 1). Les 10 patients qui avaient un lymphome de grade intermédiaire avaient une médiane de survie de 30,5 mois (5 dont 1 survivant au-delà de trois ans). La moyenne de survie postopératoire des patients ayant une tumeur de haut grade était de 16,9 mois tandis que de 30,9 mois pour ceux ayant une tumeur de grade intermédiaire, cette différence n'étant pas significative ($p = 0,14$ pour le test du log rank et 0,13 pour le test de Wilcoxon). Trois ans après le diagnostic 11 patients sur 58 ayant un lymphome de haut grade étaient encore en vie (10 avaient reçu une chimiothérapie) alors que c'était le cas pour 5 des 10 patients ayant une forme à petites cellules clivées (aucun n'ayant reçu de chimiothérapie). Dans les formes de haut grade les seuls sous-types avec de tels taux de survie à trois ans de 1/3 étaient les lymphomes à petites cellules non clivées et à grandes cellules. Tandis que Miller et al. (1994, 317) rapportent que la survie est meilleure pour les formes à petites cellules non clivées et celles à grandes cellules.

Le caractère massif de l'infiltration tumorale.

Ce critère n'est pas, dans notre étude, un facteur pronostique de survie ($p = 0,853$).

Avenir. Critères potentiels.

Costello et al. (2000, 112) rapportent le rôle pronostique des caractéristiques de l'infiltrat lymphocytaire au sein et aux berges de la tumeur dans certaines formes de lymphomes systémiques (quantité, sous types, voir récepteurs de surface à diverses substances dont des cytokines). Aucune publication n'a, à notre connaissance, étudié ce critère dans le LCP.

Par ailleurs l'avènement de nouvelles classifications établies sur des critères apportés par les techniques de la biologie moléculaire devrait permettre de nouveaux progrès.

Facteurs liés aux traitements.

Bogdahn et al. (1986, 60) rassemblant 37 patients cités dans la littérature, trouvent des survies moyennes de 3,62 mois en cas de traitement uniquement par corticoïdes, 3,3 mois en cas de chirurgie, 17,1 mois en cas d'association chirurgie et radiothérapie, de 15,7 mois en cas d'association de ces deux dernières avec la chimiothérapie et de 33 mois avec la radiothérapie seule.

Au cours des protocoles ayant une toxicité importante, il semble que les patients les plus âgés aient une plus mauvaise tolérance. Cela est approché par les taux de patients recevant l'ensemble du protocole, étudié par O'Neil et al (1995, 344), associant CHOP radiothérapie et cytarabine, celui des plus âgés était de 35 % alors que de 40 % pour les plus jeunes. Cela est encore plus évident dans l'étude de Blay et al. (1995, 54) avec le C 5 R.

La corticothérapie.

Nous avons étudié une éventuelle relation entre la durée de la survie des patients décédés et certains éléments de la corticothérapie. La dose et la durée du traitement ne sont pas liées à la survie, mais la corrélation entre la survie et le délai sans corticothérapie avant biopsie approche le degré de significativité statistique ($p = 0,05782$). Nous n'observons pas de différence entre les survies des patients ayant reçu une corticothérapie pré-biopsique et ceux n'en ayant pas reçu ($p = 0,776$) (ni entre le groupe pour lequel la biopsie cérébrale a dû être reportée et ceux pour lesquels elle a été réalisée comme prévu). Dans le sous-groupe ayant un contrôle neuroradiologique la réponse à la corticothérapie n'est pas non plus un facteur pronostique de survie ($p = 0,609$).

Dans le sous-groupe de patients ayant reçu une corticothérapie pré-biopsique la survie est statistiquement plus longue pour ceux ayant reçu une dose totale inférieure à 500 mg ($p = 0,023$) et pour ceux dont le traitement a pu être arrêté avant le geste biopsique ($p = 0,016$), pour l'ensemble des patients de la série la dose limite de 500 mg n'est plus liée à une différence de survie ($p = 0,054$), mais l'absence de recours à la corticothérapie ou la possibilité de la cesser avant la biopsie reste un élément en faveur d'une plus longue survie ($p = 0,036$). Nous avons déjà discuté ces faits et pensons qu'il s'agit probablement d'un élément indirect, reflet de l'évolutivité de la maladie sans éliminer la possibilité qu'il s'agissent d'un élément indicateur d'une sensibilité ultérieure à la chimiothérapie utilisée.

Ces résultats doivent tenir compte du fait que les patients répondant aux corticoïdes étaient statistiquement plus jeunes que ceux n'y répondant pas ($p = 0,043$), et que l'âge est un facteur pronostique de survie dans de nombreuses études, mais pas dans la nôtre.

Shipp et al. (1998, 414) dans une étude cas-témoins (dont on connaît les insuffisances) rapportent que les patients recevant une corticothérapie pour une maladie « auto-immune » à tropisme neurologique avaient un meilleur pronostic, sans pouvoir faire la part entre ce qui revenait à la corticothérapie et à la maladie sous-jacente ou aux désordres immunitaires associés.

Cuny et al. (1998, 117) rapportent le rôle pronostique de la réponse à la corticothérapie (définie comme la disparition de la prise de contraste ou de l'image pathologique et l'amélioration du KPS à 90 ou plus). Après rémission sous corticothérapie la médiane de survie n'était que de 6,23 mois, alors qu'en son absence, le diagnostic anatomopathologique ayant été obtenu et le traitement étiologique débuté, la médiane de survie était de 15,2 mois ($p = 0,007$) (les deux groupes étant comparables pour les autres facteurs potentiels de survie), cependant cette remarque doit être tempérée par le fait que les patients ayant une rémission tumorale sous corticothérapie voyaient augmenter le délai pré-thérapeutique par report du diagnostic.

La chirurgie.

Pour Mendenhall et al. (1983, 313), Michalsky et al. (1990, 315), Thomlinson et al. (1995, 436), la chirurgie d'exérèse n'a pas de rôle sur la survie. Reni et al. (1997, 386) montrent l'absence d'impact de l'extension chirurgicale avec des médianes de survie respectives de 17, 15, et 22 mois pour l'exérèse macroscopiquement totale, sub-totale ou la biopsie, ces auteurs rapportent les constatations antérieures de la part de certains qui concluaient à un pronostic plus mauvais d'une résection macroscopiquement complète ou partielle sur la biopsie stéréotaxique du fait des séquelles et d'un possible essaimage de lymphoblastes au

travers des espaces sous arachnoïdiens. Pour Blay et al. (1998, 57) l'extension de la chirurgie n'a pas de rôle pronostique en analyse multivariée.

Pour Bataille et al. (1997, 36) la résection chirurgicale partielle est un facteur de mauvais pronostic en analyse multivariée ($p < 0,040$).

Radiothérapie.

La radiothérapie est dans l'étude de Reni et al. (1997, 386) un facteur de survie par rapport à la chirurgie seule (médiane de survie de 16 mois versus 2 mois après biopsie et 1,5 après chirurgie d'exérèse, $p < 0,00001$).

La radiothérapie préalable à la chimiothérapie par RBHE est dans l'étude de Dahlborg et al. (1996, 120) un facteur de plus courte survie que la séquence inverse en analyse multivariée.

Le champ.

Pour Reni et al. (1997, 386) le champ joue un rôle dans la survie avec une médiane de survie de 11 mois en cas d'irradiation locale à 40 grays, de 14 mois en cas de RET de 40 grays et de 22 mois en cas de RET de plus de 40 grays ($p = 0,02$). L'adjonction d'une irradiation crânio-spinale n'apportant cependant pas de bénéfice thérapeutique. Le même constat est fait par Gonzales et Schuster-Uitterhoeve (1983, 194), mais sur un effectif limité de patients.

La dose.

Pollack et al. (1989, 371) trouvent un intérêt pronostique à une dose de RET entre 40 et 50 grays ($p < 0,05$) avec des taux de survie à 1, 2 et 5 ans respectivement de 86, 64 et 64 % comparés aux 55, 46 et 27 % de ceux recevant des doses plus faibles. Pour Reni et al. (1997, 386) la dose joue un rôle dans la survie, les patients recevant la plus forte dose survivaient plus longtemps que la radiothérapie soit locale ou encéphalique totale, avec la limite de 40 grays les valeurs respectives de p sont 0,05 et 0,03), en analyse multivariée une dose de RET de plus de 40 grays (ce facteur étant confirmé en analyse multivariée) et une dose tumorale de plus de 50 grays (facteur non confirmé en analyse multivariée) apportaient un gain de survie ($p = 0,02$ pour chaque comparaison). Dans cette étude, cependant, la moitié des patients ne reçoit que 40 grays ou moins en RET.

Corry et al. (1998, 110) trouvent qu'en analyse multivariée après ajustement pour l'âge et le statut de performance la dose planifiée de radiothérapie au volume cible de 45 grays ou plus n'est plus un facteur de survie.

Thomlinson et al. (1995, 436) ne retrouvent pas d'incidence pronostique à la dose limite de 50 grays.

Michalsky et al. (1990, 315) ne retrouvent pas de rôle de la dose sur la survie sans progression, cependant en ne considérant que le groupe de patients présentant une rechute l'augmentation de dose prolongeait la durée sans récurrence. Pour Daban et Bataille (1997, 118) la radiothérapie est un facteur de survie en analyse multivariée ($p < 0,0001$), mais sans relation dose-réponse. Blay et al. (1998, 57) ne trouvent pas d'intérêt à administrer des doses de RET de 51 grays ou plus pour améliorer la survie en analyse uni et multivariée.

Michalsky et al. (1990, 315) rapportent que l'augmentation de dose ne diminue pas le pourcentage de récurrence mais augmente la durée de survie sans rechute.

Chimiothérapie.

Pour Reni et al. (1997, 386) les patients recevant une chimiothérapie après chirurgie ont une plus longue survie que ceux n'en recevant pas (médiane de survie de 13 mois versus 2 mois après biopsie et 1,5 après chirurgie d'exérèse ($p < 0,00001$)).

Blay et al. (1998, 57) rapportent l'intérêt pronostique de la chimiothérapie avec ou sans radiothérapie sur cette dernière seule ($p = 0,01$) en analyse univariée mais pas en multivariée.

Pollack et al. (1989, 371) relèvent l'intérêt pronostic de l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie ($p < 0,002$), les taux de survie à 1, 2 et 5 ans étant dans ce cas de 89, 78 et 78 % comparés aux 60, 40 et 27 % de ceux traités uniquement par radiothérapie, la conclusion est identique pour Nelson et al. (1992, 331).

Pour Michalsky et al. (1990, 315) l'adjonction d'une chimiothérapie initiale prolonge la survie sans progression mais ne prévient pas la rechute oculaire ou systémique.

Thomlinson et al. (1995, 436) ne trouvent pas de rôle pronostique à la chimiothérapie adjuvante.

Les molécules.

Dans notre étude la comparaison des doses de méthotrexate de 1, 2 et 3 g/m² ne montre pas qu'il s'agissent de facteur pronostique de survie (mais les effectifs de chaque groupe sont faibles).

Pour Blay et al. (1996, 55, 1998, 57) le traitement par méthotrexate à hautes doses (> 1,5 g/m²) est, en analyse multivariée, un facteur de survie (p<0,001), les évolutions des patients recevant une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie ne comportant pas de MTX-HD étaient similaires (médianes respectives de 9 et 8 mois) et significativement inférieures aux 26 mois obtenus avec adjonction de MTX-HD (p<0,01). Reni et al. (1997, 386) concluent pareillement, le MTX-HD (> 1 g/m²) apportant un gain de survie avec une médiane de 37 mois pour ceux le recevant et de 23 mois pour les autres (p = 0,04), ce facteur étant confirmé en analyse multivariée. Blay et al. (1998, 57) en analyse univariée rapportent l'intérêt du MTX-HD (>1,5 g/m²) (p<0,0007) (confirmé en analyse multivariée), celui de la cytarabine (p = 0,04), l'absence de rôle des nitrosourées (p = 0,89) en analyse uni ou multivariée.

Pour Delwail et Bataille (1997, 143) une chimiothérapie comportant des anthracyclines est un facteur pronostique de survie en analyse multivariée (p = 0,001).

La voie d'administration. Le traitement «à visée leptoméningée».

Dans l'étude de Reni et al. (1997, 386) la chimiothérapie intrathécale par méthotrexate apportait une survie plus longue (médiane de 38 mois) que ceux ne recevant pas ce traitement (14,2 mois) (p = 0,03). Ceci pouvant être expliqué par l'activité du MTX sur les cellules néoplasiques dans le LCR, certains auteurs rapportant que des taux de 50 % de patients ayant des lymphoblastes dans le LCR à la prise en charge et de 25 % à la récurrence seraient probablement sous-estimés. L'administration de MTX intrathécal permettant une concentration homogène et prolongée, en particulier lors de l'utilisation d'un réservoir d'Ommaya (48 heures). Les constatations sont identiques au cours de l'étude présentée par Balmaceda et al. (1995, 27).

La réponse aux différentes phases thérapeutiques.

Dans notre étude la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque (p = 0,000), la réponse complète (p = 0,001) et complète ou partielle au traitement d'entretien (p = 0,000) sont des facteurs pronostiques de survie. A notre connaissance aucune étude publiée n'analyse ces critères

Les associations thérapeutiques.

L'association radiothérapie et chimiothérapie est en analyse multivariée un facteur pronostique de survie dans l'étude de Bataille et al. (1997, 37) (p = 0,001). De même pour Reni et al. (1997, 386) qui rapportent une survie plus grande pour les patients recevant le traitement combiné par rapport à ceux ne recevant que la radiothérapie (p<0,00001) ou la chimiothérapie seule (p = 0,007). Ces derniers auteurs rapportant un avantage de survie à la séquence chimiothérapie suivie de radiothérapie sur la séquence inverse (p = 0,05). Corry et al. (1998, 110) trouvent qu'en analyse multivariée après ajustement pour l'âge et le statut de performance le traitement combiné n'est plus un facteur de survie.

Dans l'étude de Brada et al. (1990, 69) il n'y a pas de meilleur pronostic avec le MACOP-B associé à la radiothérapie qu'avec la radiothérapie seule, mais 2 patients sur 10 décèdent de complications. Boïardi et al. (1996, 61) étudiant le M-BACOD et Sarrazin et al. (1995, 400) étudiant le MTX seul, rapportent une plus longue survie du fait du traitement combiné, mais des biais existent car les patients ne recevant que la chimiothérapie n'étaient pas tous en état de recevoir la radiothérapie.

L'importance de la séquence thérapeutique du traitement combiné est à prendre en compte Réni et al. (1997, 386) montraient une survie statistiquement plus longue dans le groupe chimiothérapie suivie de radiothérapie que dans le groupe de séquence inverse, mais un grand nombre de cas était censuré.

La toxicité du traitement.

Dans notre étude nous ne trouvons pas de valeur pronostique de survie à la toxicité érythrocytaire ou leucocytaire observée lors du traitement d'attaque (p respectivement de 0,478 et 0,843).

Le traitement de seconde ligne.

Pour Boïardi et al. (1998, 62), Reni et al. (1999, 387), Herrlinger et al. (2000, 219) le traitement de sauvetage en cas d'échec initial ou de récurrence prolonge significativement la survie en analyse uni et multivariée ($p < 0,001$).

Balmaceda et al. (1995, 27) rapportent que, après récurrence, le traitement « à visée leptoméningée » (MTX HD à plus de 1 g/m², MTX intrathécal ou cytarabine HD plus de 3 g/m²) était en analyse multivariée un facteur pronostic de plus longue survie ($p = 0,04$). Alors que ce traitement délivré initialement ne semble pas affecter la survie globale (cependant le rôle péjoratif de l'âge et le fait que plus de patients âgés recevaient ce traitement pourraient être un biais statistique dans cette étude), il semble prolonger la survie sans récurrence, justifiant donc son utilisation, la maladie leptoméningée étant prouvée ou non. Dans cette étude, les auteurs évoquent eux-mêmes les insuffisances de la mise en évidence de la maladie leptoméningée comme cause à certaines discordances apparentes.

Combinaisons de facteurs.

Desablens et al. (1996, 147) établissent que le statut de performance OMS de 2 ou plus et le taux de LDH de 1,25 N ou plus déterminent trois groupes. Le premier composé des patients n'ayant aucun des deux facteurs de mauvais pronostic, le deuxième des patients en ayant un, et le troisième des patients en ayant deux. Les taux de survie à 3, 5 et 7 ans étant respectivement de 73, 53 et 53 % pour les patients du groupe 1, de 28 %, 28 %, et 3 % pour ceux du groupe 2 et de 25 %, 0 %, 0 % pour ceux du groupe 3.

Facteurs potentiels.

Balmaceda et al. (1995, 27) rapportent que le traitement amène à une décroissance significative de la $\beta 2 \mu$, de la β glucuronidase, des LDH 5, des leucocytes, des hématies, et des bandes oligoclonales, mais pas de la protéinorachie. Alors qu'à la récurrence la protéinorachie est l'élément le plus souvent élevé (92 % en prélèvement lombaire et 71 % en prélèvement ventriculaire) suivi de diminution de la glycorachie (respectivement 5 et 13 %), 31 % ayant un diagnostic sur la cytologie du LCR, 21 % ayant des anomalies neuroradiologiques (dont la moitié avait des cellules malignes dans le LCR. Lors de la récurrence la $\beta 2 \mu$ et la β glucuronidase étaient élevées dans respectivement 75 et 36 % des patients en prélèvement lombaire et 44 et 19 % des prélèvements ventriculaires.

Dans notre série (données non montrées car en dehors du sujet et facteurs non répertoriés pour tous les patients) nous avons pu observer, chez certains patients, la diminution de la PCR en cas de réponse au traitement, une nouvelle élévation précédant, dans certains cas, la récurrence clinique, ceci était plus particulièrement le cas d'une patiente présentant des manifestations cliniques en rapport avec une atteinte leptoméningée spinale qui ne fut prouvée qu'ultérieurement. Ces constatations nous amènent à évoquer le rôle pronostique potentiel de certains facteurs non seulement statiques représentés par les éléments initiaux mais aussi dynamiques représentés par leurs évolutions sous traitement et après celui-ci. Cette notion est abordée dans notre travail par le rôle pronostique particulièrement important de la réponse au traitement, et nous voyons bien là l'intérêt potentiel du suivi des variations de tels facteurs non seulement en tant que facteurs pronostiques mais aussi facteurs diagnostiques de récurrence ou de résistance de la maladie, ce qui revient peut être au même en terme de conséquences et d'adaptation thérapeutique.

Les marqueurs potentiels pouvant avoir un intérêt dans cette optique pourraient être la PCR sanguine, les taux sanguins et dans le LCR de la $\beta 2$ microglobuline, des LDH et surtout de sa fraction 5. Les taux de l'IL 6 et de l'IL 10 (et peut-être de l'IL 2, la détermination des molécules marqueuses pouvant être éventuellement guidée par leur révélation au cours des examens anatomopathologiques des prélèvements

biopsiques cérébraux), ainsi que l'utilisation de nouvelles méthodes de recherche de lymphoblastes dans le LCR.

Enfin il ne faut pas oublier les apports futurs de classifications élaborées à partir des aspects morphologiques, immunologiques, mais aussi des techniques de biologie moléculaires, permettant d'avoir des classifications plus fines et avec un aspect fonctionnel de chaque type tumoral.

Etiopathogénie du LCP.

Etiologies.

L'apparition d'un ou plusieurs clones lymphomateux est le résultat d'une cascade d'événements oncogènes faisant intervenir des facteurs agissant directement ou indirectement. Ceux-ci peuvent être exogènes tels que les virus (Farcet et Reyes, 1992, 171) mais aussi certaines bactéries (*helicobacter pylori*, ...) ainsi que certains toxiques, ou endogènes tels que l'altération de gènes cellulaires (activation de proto-oncogènes, perte de fonction d'anti-oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur, anomalies impliquant les gènes de facteurs de croissance). Les perturbations du microenvironnement tumoral, en particulier par le biais de sécrétions paracrines ou autocrines de cytokines, pouvant participer à la perpétuation du processus néoplasique (Davi et Mac Intyre, 2000, 123), il importe de connaître non seulement la présence de marqueurs (viraux, bactériens, cytokines, ...) dans le parenchyme tumoral mais aussi quel (s) type (s) cellulaire (s) les présente (nt) ou présentent leurs récepteurs.

Si le démembrement des facteurs intervenant dans la prolifération tumorale est nécessaire pour connaître l'éventuelle implication de certains, il doit être gardé à l'esprit que ces phénomènes sont intriqués entre eux et que la transformation lymphomateuse résulte d'une cascade événementielle.

Participations virales.

Le rôle des virus (et au sein d'un même virus, de souches différentes) dans la genèse de certains lymphomes malins est de plus en plus suggéré par différentes études épidémiologiques mais aussi par celles mettant en évidence la présence de protéines virales au sein des cellules lymphomateuses. Les mécanismes cellulaires et moléculaires sont de mieux en mieux connus (Davi et Mac Intyre, 2000, 123).

Actuellement l'implication de certains herpes viridae semble la mieux admise (Coté et al. 1996, 113).

L'EBV est impliqué dans le lymphome de Burkitt endémique (au cours duquel il semble exister des perturbations immunitaires liées au paludisme), certains lymphomes de type T (Montpellier, 1998, 319, Chassagne-Clément et al., 1999, 92) ou d'autres types (Daibata et al., 1989, 119), voire de certaines maladies de Hodgkin (Brousset et Delsol, 1997, 75). Les mécanismes impliqués sont de plus en plus nombreux (De Thé, 1997, 136, Maréchal et al., 1997, 304) et semblent différents au cours de certains états d'immunodépression (Raphaël et al., 1993, 382, Leblond, 1997, 277) et chez le patient présumé immunocompétent (Marelle et al., 1993, 305).

La relation entre HTLV 1 et le lymphome leucémie à cellule T de l'adulte est actuellement connue sans que les mécanismes intimes de la transformation en soient encore démembrés.

HHV 8 est associé à la maladie de Kaposi, au lymphome des séreuses et à certaines formes de maladie de Castelman chez l'immunodéprimé (Agut et al., 1997, 5) mais aussi au myélome multiple (Corbois et al., 1998, 105).

HCV est associé à certaines proliférations lymphoïdes de type B en particulier des lymphomes de bas grade et de localisation fréquemment extraganglionnaire (Hausfater, 2000, 210).

Bien que leurs génomes ne soit pas retrouvés dans les cellules lymphomateuses, HIV et HCV semblent bien impliqués dans le développement des lymphomes humains sans faire intervenir une éventuelle immunodépression mais une stimulation immunitaire chronique.

EBV.

Pour Rosenthal et Green (TC, 394) EBV serait associé au LCP du sujet immunocompétent dans 5 à 38 % selon les publications, cependant les auteurs ne révèlent pas les techniques utilisées pour détecter le virus ni

son degré d'implication dans la genèse de la maladie. Bignon et al. (1991, 48) rapportent le cas d'un seul patient sur les 9 étudiés ayant un LCP et chez lequel l'ADN de EBV est présent dans le génome des cellules lymphomateuses et absent d'une population monoclonale de lymphocytes sanguins (LLC ou gammopathies monoclonales de signification indéterminée), suggérant l'implication du virus dans la genèse de ce LCP. Aucun des 72 LCP étudiés par hybridation *in situ* par Camilleri-Broët et al. (1998, 80) ne comportait de séquence de EBV (une partie des prélèvements étant fixés en paraffine, ce qui diminue la sensibilité de la recherche), les auteurs reconnaissant que les taux varient d'une étude à l'autre et sont reliés aux méthodes employées (Murphy et al., 1999, 323, Camilleri-Broët et al., 1999, 80).

Le rôle de EBV au cours du LCP du SIDA ou de certains déficits immunitaires n'est plus contesté (De Angelis et Wong et al., 1992, 129, Belec et al., 1997, 44, Raphaël, 1998, 383, Levy, 1998, 286, Nozaki et al., 1998, 340), à tel point que le moyen diagnostique le plus utilisé face à une tumeur cérébrale dans ce contexte est devenu la recherche du génome viral dans le LCR (Hochberg et Miller, 1983, 229, Paulus et al., 1993, 354, De Angelis et al., 1999, 132). Pour Paulus (1999, 355) l'EBV paraît jouer un rôle pathogène majeur dans le LCP du sidéen, associé dans plus de 95 % dans cette population et de 0 à 20 % probablement moins de 5 % chez le patient immunocompétent. Pour ces auteurs, chez les sidéens, le diagnostic de LCP par la recherche du DNA de EBV dans le LCR a une sensibilité de 65 à 97 % et une spécificité de 95-100 %.

Les cellules lymphomateuses infectées expriment de façon latente les antigènes nucléaires encodés par EBV (EBNA 1, 2, 3a, 3b, 3c et la protéine leader) et deux petits antigènes nucléaires abondants EBER 1 et EBER 2. L'expression de ces protéines conduit à une variété d'effets cellulaires, incluant une régulation positive des molécules d'adhésion, une régulation positive du proto-oncogène bcl 2 et l'inactivation de p 53 du produit du gène suppresseur de tumeur Rb. Plus de la moitié des LCP associés au SIDA examinés expriment au moins EBNA 2, LMP 1, et EBER 1, un tableau dénommé comme latence de type 3 et ressemblant étroitement à ce qui est observé dans les cellules B transformées en lignée cellulaires lymphoblastoïdes par EBV *in vitro*.

Le génome d'autres herpes virus tels que HHV 6 ou HHV 8 a été trouvé dans quelques cas de LCP, suggérant que ceux-ci ou d'autres herpes virus (manque de spécificité des tests) peuvent jouer un rôle dans la population immunocompétente.

A l'heure actuelle aucune étiologie définie n'a été identifiée qui pourrait expliquer la récente augmentation du LCP chez les sujets immunocompétents.

HHV 6.

Le rôle potentiel de HHV 6 dans le LCP est évoqué par Ling et al. (1994, 288). Paulus et al. (1993, 354) trouvent le génome de HHV 6 dans la tumeur d'un seul patient immunocompétent sur 39 et chez aucun des 3 sidéens étudiés. Liedtke et al. (1995, 287) trouvent le génome de HHV 6 par PCR dans certaines régions du parenchyme cérébral de 3 des 20 patients non immunodéprimés (dont 1 était séropositif pour le HIV) n'ayant pas de maladie du SNC mais pas chez 5 patients atteints de LCP au cours du SIDA. Ils rapportent le tropisme de HHV 6 pour les macrophages, les lymphocytes B mais aussi les cellules gliales, et proposent que ce virus puisse infecter de façon latente le SNC.

HHV 8.

Chez le sidéen Belec et al. (1997, 44) trouvent que le génome de HHV 8 est présent chez 6 patients sur les 20 sidéens ayant un LCP et 3 des 10 n'ayant ni LCP ni maladie de Kaposi (mais avec une faible charge virale, ce qui réduit la signification du fait de possibles artefacts), les auteurs pensent que le virus peut jouer un rôle dans la pathogénie du LCP au cours du SIDA. Corboy et al. (1998, 105) retrouvent le DNA de HHV 8 chez 56 % des patients atteints de LCP, avec des taux semblables que le patient soit contaminé ou non par le HIV, celui-ci est présent chez 1 patient sur les 5 ayant une métastase cérébrale d'un lymphome systémique, alors qu'aucun des 17 patients HIV + sans lymphome ne possédait cette caractéristique.

CMV.

Le rôle potentiel du CMV dans le LCP est cité par Ling et al. (1994, 288) et Nagayama et al. (1994, 327).

HCV.

Agarwal et al. (1999, 4) rapportaient le cas d'un patient porteur d'une infection chronique à HCV (au stade de cirrhose hépatique) et développant un LCP. L'implication du HCV est connue dans la genèse du lymphome malin (Hausfater et al. , 2000, 210) , et ne ferait pas intervenir une action transformante du génome viral mais s'exercerait par l'intermédiaire d'une stimulation permanente des lymphocytes B possédant une immunoglobuline de surface ayant une activité d'auto-anticorps anti-facteur rhumatoïde (Mariette et al. , 1999, 306).

HTLV 1.

Le rôle de HTLV 1 dans la genèse de certains LMNHs systémiques. Marshall et al. (1998, 307) rapportent un cas de LCP de type lymphome-leucémie à cellules T de l'adulte en relation avec HTLV 1. Ce cas restant cependant discutable quant à l'unique rôle de HTLV 1 du fait de l'association à une encéphalite atypique à herpès simplex virus 1 dont la distribution dans le parenchyme cérébral était similaire à celle du LCP, bien que HSV 1 ne soit pas, à notre connaissance impliqué dans la genèse des lymphomes (le seul cas où il apparaisse est celui décrit par Aozasa et al. (1993, 17) et son implication y est discutable. Le rôle de HTLV 1 dans le LCP est évoqué par O'Neil et Illig (1989, 342). Pour Morgello et al. (1989, 321) cependant les localisations cérébrales primitives seraient exceptionnelles dans ce contexte.

HIV.

Le LCP est nettement associé au SIDA par l'intermédiaire de l'immunodépression, cependant le rôle de HIV en tant que cofacteur du LCP semble plausible pour certains auteurs (Leblond et Gaborre , 2000, 278) qui remarquent que si les traitements anti-rétroviraux ont réduit l'immunodépression, la réduction de l'incidence du LCP y semble moindre que celle des infections opportunistes.

Candidats.

Nous avons déjà évoqué les similitudes et parfois les associations entre LEMP et LCP, faisant poser la question d'un rôle éventuel du virus JC latent dans le SNC.

Participations bactériennes.

Plusieurs auteurs publient des cas où un LCP est précédé de manifestations évocatrices de SEP ou de maladie de Lyme (et nous avons précédemment évoqué une possible relation entre les deux). Monjour et al. (1992 , 318) rapportent des antécédants de maladie de Lyme associés au LCP, Brecher et al. (1998, 71) le cas d'une patiente présentant une uvéite bilatérale suivie 1 an plus tard de l'apparition de troubles clinico-biologiques associés à de multiples lésions cérébrales de la substance blanche. Herson et al. (1984, 220) traitent une patiente, ayant récemment été victime d'une morsure de tique, atteinte d'une méningo-radiculite avec cellules lymphomateuses dans le LCR par du MTX intrathécale 75 mg (les modalités thérapeutiques ne sont pas précisées), le traitement fut suivi de la régression des signes cliniques. La patiente fut par la suite perdue de vue durant 10 ans, moment auquel un LCP fut diagnostiqué et traité par radiothérapie. Compte tenu de la synthèse intrathécale d'anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* elle reçut un traitement par doxycycline durant trente jours avec un effet bénéfique transitoire. Huit mois plus tard devant l'apparition de nouvelles anomalies le diagnostic de SEP fut posé. 9 mois après, une biopsie cérébrale permettait celui de LCP. Les auteurs citaient un cas rapporté par Uldry et al. (1988) où une radiculonévrite précédait aussi un LCP. Dans le cas exposé dans le Case Record of the Massachusetts general hospital 8-1995 par Royden-Jones et Edgar (397) le patient avait présenté, quelques mois auparavant une morsure d'insecte suivi d'un rash érythémateux régressant spontanément en quelques semaines. Quelques mois après apparaissent une atteinte de certains nerfs crâniens avec notamment paralysie faciale bilatérale, puis des éléments de neuropathies périphériques de type axonale et enfin une détérioration mentale. Les examens anatomopathologiques des prélèvements cérébraux ne permettaient pas d'apporter de diagnostic, ceux de la

biopsie nerveuse surale concluaient en une neuropathie inflammatoire lymphocytaire B polyclonale avec démyélinisation. Le diagnostic définitif était celui d'une neurolymphomatose avec atteinte du SNC. Certes ces cas rapportés peuvent n'être que coïncidences. Nous avons par ailleurs déjà rapporté l'existence d'analogies anatomopathologiques entre LCP et certaines inflammations du SNC ou certains états infectieux (dont les spirochètoses, Miller et al., 1994, 317).

Cependant si une relation existait entre *Borrelia burgdorferi* et LCP, elle pourrait être expliquée par deux hypothèses. Soit certaines borrélioses (peut-être sur terrain prédisposé) provoquent des manifestations évocatrices de LCP (non dues à ce dernier) et les moyens diagnostiques actuels ne permettent pas de faire la différence entre les deux maladies, soit il y a, dans certains cas, une filiation entre borréliose et LCP. Le cas rapporté par Kaminsky et al. (1998, 243) illustre ce propos. La patiente présentait un tableau de méningo-radculite avec atteinte des nerfs crâniens (quelques mois après une lésion évocatrice d'érythème migrant), les tests sérologiques sur le sang et le LCR confirmaient le contage borrélien. Le LCR comportait des cellules atypiques ressemblant à des cellules lymphomateuses, L'IRM encéphalique et médullaire montrait un signal hyperintense de la substance blanche périventriculaire en T2. L'immunofluorescence permettait de distinguer la polyclonalité de la prolifération lymphoïde (mais on sait que cet aspect n'élimine pas un lymphome malin de manière péremptoire). Seule la régression sous antibiothérapie par ceftriaxone (ampicilline et TMP-SMX, initialement donnés à titre probabiliste) confirmait rétrospectivement le diagnostic. Ces aspects pourraient être rapprochés de ceux observés au cours du lymphocytome cutané bénin (Belaich, 1995, 43, Gautier et al., 1995, 189). Par ailleurs Paulus et al. (1999, 355) rapportent aussi des cas de faux positifs de LCP au cours de l'étude cytologique du LCR en cas de SEP, et O'Neil et Haberman (1999, 345) évoquaient aussi certaines parentées entre les deux pathologies, portant aussi bien sur les prodromes systémiques (pouvant refléter la sécrétion de cytokines) que sur les observations anatomopathologiques de la pénétration du SNC par des lymphocytes activés ou les anomalies du LCR, et la sensibilité aux corticoïdes.

Les mécanismes par lesquels participeraient les bactéries comme les borrelias pourraient faire intervenir des facteurs de croissance et de proliférations lymphocytaires. Tatro et al. (1994, 431) rapportent que la mise en présence de lipopolysaccharides de certains germes gram négatifs dont *Borrelia burgdorferi* entraîne la production de NO mais aussi d'IL 6 (dont nous verrons le rôle potentiel dans la prolifération lymphoblastique) par les cellules cérébrales (astrocytes, oligodendrocytes, et microglie) de rat en culture. Les auteurs rappellent que la maladie de Lyme à un stade précoce peut être associée à une inflammation du SNC, tandis qu'à un stade tardif elle entraîne une encéphalopathie caractérisée par une détérioration cognitive et motrice. Ils citent de précédentes études montrant le rôle de l'IL 6 dans la capacité à induire la migration de cellules inflammatoires dans le SNC et sa capacité à augmenter la perméabilité de la BHE. Vallières et Rivest (2000, 446) rapportent que L'IL 6 peut être produite dans le cerveau par de nombreux facteurs antigéniques mutagènes ou inflammatoires, et en particulier au niveau des organes circumventriculaires, des plexus choroïdes et le long des microcapillaires du cerveau, que nous avons vu être les lieux de prédilection du LCP.

Il pourrait même ne pas être nécessaire que le germe soit présent dans le cerveau. En dehors d'une agression directe du SNC, des facteurs potentiels de prolifération lymphocytaires peuvent être mis en jeu dans le cerveau au cours d'une réaction généralisée de défense de l'organisme face à un agresseur bactérien ou viral (Lefebvre et al., 2000, 279). Par la suite une partie des molécules sécrétées induisent un rétrocontrôle sur la réponse inflammatoire, avec en particulier l'intervention de corticoïdes endogènes.

Etats prédisposants dysimmunitaires ou inflammatoires.

Nous avons vu préalablement l'existence de tels antécédents associés au LCP, et en particulier les relations SEP et LCP.

Une de nos patientes était probablement atteinte d'un syndrome de Gougerot-Sjögren plusieurs années avant de présenter un LCP. L'association entre syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes systémiques est de mieux en mieux authentifiée (Mariette, 1999, 306, Coutant et al., 1997, 114), mais n'a pas encore, à notre connaissance, été décrite avec le LCP.

Certaines parentés entre LCP et sarcoïdose ont aussi été décrites (Trillet et al. 1982, 439, Aliot et al., 2000, 12, Soler et al., 2001, 420), ainsi que son association avec certains lymphomes ou d'autres maladies dysimmunitaires, cancéreuses (Glass et al., 1996, 193, Herrlinger et al., 1998, 217), voire virales (Bonnet et al., 2001, 64).

A l'heure actuelle on ne sait pas si ces associations sont dues à des états de prédisposition communs aux deux types de maladies, ou si ce sont les perturbations induites par ces maladies « inflammatoires ou

dysimmunitaires » qui favorisent la survenue du LCP.

Les mécanismes potentiels n'étant pas exclusifs et on peut à ce propos rappeler que le HCV, impliqué dans certains lymphomes systémiques, est aussi reconnu être la cause de certains types de cryoglobulinémies, elles-mêmes en relation avec certaines manifestations dysimmunitaires (Hausfater et al. , 2000, 210).

Au cours des bilans extensifs des lymphomes il apparaît que dans un nombre non négligeable de cas, un lymphome ganglionnaire à grandes cellules peut s'accompagner d'amas paratrabéculaires à petites cellules lymphomateuses dans la moelle osseuse (Haïoun et Reyes , 1992, 205). Or ces cellules lymphomateuses produisent des facteurs de croissance, qui pourraient favoriser la croissance de l'autre lymphome. Ce mode de transformation lymphomateuse est rapporté par Haïoun et al. (1992, 206) qui rapportent que, dans certains lymphomes épidermotropes à cellules T, un sous clone de lymphocytes auxiliaires /inducteurs produit de l'IL 2 induisant la prolifération de lymphocytes exprimant le récepteur correspondant, ceux-ci devenant secondairement des lymphocytes malins produisant leur propre IL 2 et perdant leur épidermotropisme.

Participations de cytokines.

Le rôle de certaines cytokines et /ou de leurs récepteurs dans la prolifération tumorale lymphoïde ou lymphomateuse est bien décrit pour certains processus comme la maladie de Kahler (Bataille et Klein, 1993, 40) mais aussi au cours du lymphome leucémie à cellules T de l'adulte en rapport avec HTLV 1 ou du sarcome de Kaposi au cours de l'infection à HHV 8 (Davi et Mac Intyre , 2000, 123). Corboy et al. (1998, 105) évoquent le rôle possible de HHV 8 (infectant certaines cellules résidentes du cerveau (astrocytes ou microgliales) dans la genèse du LCP par l'intermédiaire des certaines cytokines par analogie avec ce qui se passe dans le myélome où l'infection des cellules dendritiques infectées par HHV 8 entraîne une production de ces facteurs de prolifération lymphocytaires. D'autres études semblent confirmer ces faits et Epstein (1998, 165) évoque l'homologie de séquences génomiques de HHV 8 avec le récepteur de haute affinité de l'IL 8.

L'interleukine 2 est impliquée dans les lymphomes du MALT.

L'interleukine 6 joue un rôle dans le myélome multiple (Bataille et Klein , 1993, 40 , Legouffe et al. , 1998, 280) ou d'autres proliférations lymphoïdes (Leblond, 1997, 277 , Durandy, 1997, 160 , Agut et al., 1997, 5) .

L'interleukine 10 est impliquée dans les proliférations lymphoïdes malignes (Whitcup et al., 1997 , 459) et certains ont même montré que le taux sanguin d'IL 10 est un élément de mauvais pronostic au cours des LMNH.

L'interleukine 6 et l'interleukine 10 sont montrées élevées dans le LIO et pour l'IL 6 dans les inflammations oculaires, Whitcup et al. (1997, 459) allant jusqu'à proposer comme moyen diagnostique du LIO le rapport IL 10 /IL 6 qui dans ce cas serait supérieur à 1, dans cette étude les taux d'IL 10 dans le LCR étaient significativement supérieurs à ceux d'IL 6 en cas de présence de cellules malignes dans celui-ci. Les dérégulations de IL 6 et IL 10 sont démontrées au cours de certains lymphomes associés à EBV ou HHV 8 (lymphome des cavités ou des séreuses) au cours du SIDA (Leblond et Gaborre , 2000, 278).

D'autres cytokines participent à certaines proliférations lymphomateuses. Certains antigènes viraux impliqués dans la lymphomagenèse peuvent présenter un certain degré d'homologie avec certaines cytokines et pourraient avoir un rôle partiellement identique en ce qui concerne la stimulation de la prolifération de cellules lymphocytaires, comme c'est le cas de BCRF 1 (BHRF 1) de EBV et l'interleukine 10 (Marelle et al. , 1993, 305 , De Thé , 1997, 136) , elle-même intervenant sur d'autres cytokines (interleukine 4, interféron gamma, ...) et sur certaines cellules immunitaires et favorisant la prolifération lymphoïde B (comme toutes les cytokines dites Th 2, Leblond, 1997, 277 , Durandy , 1997, 160) .

Nous avons préalablement remarqué le rôle semble-t-il prédominant du méthotrexate dans le traitement du LCP (traitement initial et traitement au long court), et la particulière conservation de la sensibilité lors des récurrences de la maladie à cette molécule, en évoquant ses propriétés immunomodulatrices. Si l'action de facteurs de prolifération des lymphoblaste était montrée dans le développement des LCPs, elle pourrait expliquer cette activité du méthotrexate. Là encore nous n'apportons aucune preuve, seulement des faits d'observation, et élaborons des hypothèses pouvant les expliquer, ces dernières restant à vérifier, en gardant à l'esprit l'hétérogénéité des LCPs.

Participations de désordres génétiques et moléculaires.

Les anomalies moléculaires au cours des LMNH et des tumeurs cérébrales (Louis et Cavenee, 1997, 293) sont de mieux en mieux connues même si le rôle de chacune reste discuté, simple témoin de la

cancérogénèse, facteur de prédisposition ou participation active aux processus de cancérisation.

Dans le LCP les anomalies actuellement décrites restent peu nombreuses, relevant en partie des modalités d'obtention des tissus ne permettant pas une quantité suffisante à ces analyses. Paulus et al. (1999, 355) rapportent des mutations pour les protéines p 15, p 16 et p 53 (gène suppresseur de tumeurs). Nozaki et al. (1998, 340 et 341) par hybridation *in situ* dans les cellules de LCP trouvent une surexpression de p 53 dans 30 %, de bcl 2 (action anti- apoptotique) dans 19 %, de bcl 6 (possibilité de suppression de p 53) dans 22 % des cas de LCP de patients immunocompétents, et parfois des deux derniers associés. Ils rapportent l'absence de surexpression de c-myc ou de Mdm-2 (suppression de la transcription de p 53). Camilleri-Broët et al. (1999, 80) trouvent une expression de bcl 2 et de p 53 dans respectivement 35 et 16 % des LCP survenant chez des patients immunocompétents.

Dans ces études il n'y a pas de relation entre le type histologique et les anomalies moléculaires mises en évidence.

Histoire de la maladie.

Rappels histologiques et embryologiques.

Le cerveau et une partie de l'œil ont une origine embryonnaire commune, le nerf optique étant un faisceau du SNC en portion extra cérébrale (Poirier et al. , 1980, 369 , Nouet , 1980, 338) , ils partagent l'absence de réseau lymphatique (« sites immunologiques privilégiés », Boitard , 63). En dehors du nerf optique il est intéressant de noter que les nerfs ciliaires long et court participent aussi à l'innervation oculaire.

L'œil comporte trois tuniques, la sclérotique prolongée de la cornée, la choroïde et la rétine. La rétine optique est composée de deux feuillets.

- Un extérieur composé de l'épithélium pigmentaire comportant des cellules pigmentaires solidaires de la choroïde et séparée d'elle par la membrane de Bruch. Il se poursuit en avant par l'épithélium ciliaire.

- Un interne aussi appelé rétine neurosensorielle (comportant les cônes et les bâtonnets, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires, sur une charpente de cellules gliales.

A la naissance, les deux feuillets sont séparés par un espace virtuel appelé espace intrarétinien. A l'état embryonnaire la paroi externe de cet espace comporte une couche proliférative (analogue du neuro-épithélium prolifératif bordant le tube neural), les cellules progressant par vagues vers la profondeur et le corps vitré (Larsen, 1996, 275).

Bien que ne possédant pas de réseau lymphatique, le cerveau n'est pas dénué de cellules à fonctions immunitaires. Cependant le répertoire fonctionnel de ces cellules n'est pas identique à celui de leurs analogues systémiques, dans le SNC on ne trouve pas de cellule présentatrice d'antigène classique telle que les macrophages, ni aucune autre cellule exprimant spontanément de molécules de classe 2 du CMH nécessaires à l'activation des lymphocytes T CD4. Mais les astrocytes et les cellules gliales ont des propriétés très voisines de celles des macrophages lorsqu'ils sont cultivés *in vitro* en présence de lymphocytes activés par l'interféron gamma, exprimant alors les molécules du CMH de classe 2, pouvant présenter des antigènes et des propriétés phagocytaires et relarguer différentes cytokines (IL 1, IL 3, prostaglandines) (Bach et al. , 23). De plus selon Lau et Joly (2001, 276) de nombreux facteurs cellulaires et moléculaires interviendraient pour freiner la réponse immunitaire, la BHE permettant l'accumulation de médiateurs immunosuppresseurs dans le LCR dont les mieux connus sont le TGF β et l'intrusion de cellules immunitaires circulantes. Ces dernières pouvant cependant pénétrer dans le parenchyme du SNC dans certains cas de stimulation antigéniques où les cellules endothéliales peuvent aussi intervenir. (Lau et Joly , 2001, 276).

Burnstein et al (1963) classaient le tissu réticulo-endothélial cérébral en trois éléments distincts (bien que leur comportement biologique soit identique) , la microglie, les cellules de la gaine adventicielle des vaisseaux sanguins, et les macrophages fixés trouvés dans les espaces de Virchow-Robin (rapporté par Mendenhall et al 1983, 313). Les péricytes entourant les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux sont d'origine hématopoïétique (Lau et Joly , 2001, 276).

Origines du lymphoblaste.

La localisation initiale du LCP.

Dans notre étude, sur 32 patients, 14 ont une atteinte lymphomateuse périventriculaire et 5 une localisation corticale, nous n'avons cependant pas les données sur un éventuel contact ventriculaire ou méningé. Pour Hochberg et Miller (1988, 229), Fine et Mayer (1993, 178), Reni et al. (1997, 386), Sugahara et al. (1999, 429), et la plupart des auteurs (bien que cela reste discuté), le LCP tend à être contigu à l'épendyme ou aux méninges.

Bien que la transposition des données neuroradiologiques aux réalités histopathologiques doivent être entreprise avec précautions il semble que la prédominance péri ventriculaire du LCP soit admise par la majorité des auteurs (comme nous l'avons vu lors de l'exposé des données neuroradiologiques). Shibata et al. (1989, 412) se basaient sur leurs constatations, révélant en particulier une infiltration par les lymphoblastes de la couche sous épendymaire des ventricules et des plexus choroïdes, ainsi que des espaces sous arachnoïdiens et ceux de Virchow-Robin (voir anatomopathologie), pour évoquer l'hypothèse que les plexus choroïdes pourraient être un des sites d'origine du LCP. Cependant O'Neil (1989, 343) estime que la prédominance périventriculaire ou sous arachnoïdienne des LCP n'est pas encore confirmée, et que rien ne s'oppose à une voie centrifuge pour le développement de la tumeur.

La localisation initiale du LIO.

Matsuo et al. (1998, 310) rapportent que les lésions initiales du LIO étudiées chez 10 patients étaient uniquement vitréennes pour 3 d'entre eux, au niveau de l'épithélium pigmentaire sous-rétinien pour 5 et aux deux localisations pour 2. Pour 7 d'entre eux les lésions oculaires préexistaient aux lésions cérébrales, les trois autres présentant d'abord un LCP reçurent une chimiothérapie et secondairement se développèrent des lésions vitréennes sans infiltrats de l'épithélium pigmentaire sous rétinien (EPSR). Les manifestations initiales du LIO sont de deux types : infiltrats de l'EPSR et opacités vitréennes. Les études histopathologiques démontraient que les cellules lymphomateuses infiltraient principalement l'espace de l'épithélium pigmentaire sous rétinien entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. Les cellules lymphomateuses dans le vitré pourraient venir soit de la choroïde soit de la rétine, pouvant directement infiltrer le vitré. Le corps ciliaire (prolongement de l'épithélium pigmentaire) pourrait être une autre localisation pour les cellules lymphomateuses pour infiltrer depuis la choroïde vers le vitré. Dans l'étude de Matsuo le fait que les patients traités pour LCP par chimiothérapie avaient une atteinte uniquement du vitré pourrait aussi être expliqué par l'activité plus importante de la chimiothérapie sur les lésions rétinienne que sur celles de localisation vitréenne (non initialement diagnostiquées ?), du fait de concentrations médicamenteuses vitréennes plus faibles comme cela a antérieurement été rapporté dans ce travail, et non pas comme un élément en faveur de la naissance du LIO dans le vitré.

Provenance du lymphoblaste.

Les origines potentielles du lymphoblaste du LCP (et du LIO) sont exposées dans plusieurs articles. Les hypothèses y sont discutées avec de nombreux arguments reposant sur des constatations faites sur des données établies à partir des études des lymphomes systémiques et de celles du LCP. Cependant aucune publication ne peut apporter de preuve définitive et la discussion reste ouverte et théorique, reposant sur un faisceau d'arguments plus ou moins concordants venant à l'appui de chacune des 2 éventualités.

Le LCP est une métastase d'un lymphome systémique.

La première de ces hypothèses étant celle où le LCP serait une métastase d'un lymphome malin systémique. Le développement de ce dernier étant contrôlé par la veille immunitaire (il ne pourrait donc que rarement être détecté lors des examens complémentaires mis en œuvre dans sa recherche) alors que la métastase cérébrale (le « LCP ») pourrait se développer et se manifester compte tenu de l'insuffisance de la réponse immunitaire dans le cerveau. Ceci pouvant expliquer que les lymphoblastes du LCP donnent

rarement et tardivement des « métastases systémiques » lorsque le retentissement du LCP sur l'état général, et donc les capacités de veille immunitaires, est important (s'agit-il alors de réelles métastases du LCP ou du développement d'îlots lymphomateux systémiques quiescents jusque là ?).

Le fait que le LCP se développe plutôt après 60 ans serait pour Ferreri et al. (1995, 174) un argument en faveur de cette hypothèse compte tenu de l'observation d'une baisse de l'activité des lymphocytes T avec l'âge.

Dans cette hypothèse les lymphoblastes auraient une propension à se fixer dans le cerveau par l'intermédiaire de molécules de surface, ce qui expliquerait aussi l'absence de manifestation métastatique initiale en dehors du SNC. Les molécules candidates sont nombreuses et en partie exposées par Hochberg et Miller (1988, 229). Fine et Mayer (1993, 178) pensent que ces molécules d'adhésion pourraient être présentes à la surface des lymphocytes normaux préalablement à leur transformation en lymphoblastes ou secondairement à cette transformation. Ces caractéristiques pourraient expliquer que certains types de lymphomes systémiques aient une propension particulière à donner des métastases cérébrales (origine testiculaire ou rétropéritonéales, sous type histologique histiocytaire). Cependant pour Paulus (1999, 355) aucune de ces molécules d'adhésion pour l'endothélium vasculaire cérébral n'avait alors été identifiée dans les lymphomes ganglionnaires (cette constatation n'éliminant pas pour autant cette possibilité du fait de l'existence des lymphomes extraganglionnaires ou de la possibilité du démasquage secondaire de celles-ci lors d'événements ultérieurs). Pour Fine et Mayer (1993, 178) suite à leur entrée dans le SNC, les lymphoblastes prolifèrent initialement dans les espaces sous arachnoïdiens et les plexus choroïdes, puis disséminent secondairement au reste du parenchyme cérébral. Cette hypothèse étant appuyée par les constatations anatomopathologiques et radiologiques concernant la prédominance des lésions du LCP dans les régions périventriculaires. Cette localisation serait due aux particularités des capillaires dans les plexus choroïdes dont la fenestration permettrait la pénétration des lymphoblastes. Cependant d'autres sites cérébraux (la neurohypophyse, l'éminence médiane, les organes « sub fornix », la glande pinéale et l'area postrema) possèdent aussi cette particularité (Thapar, 1995, 433), et ces régions ne sont pas des sites préférentiels de LCP, rendant peu plausible la seule caractéristique de fenestration des capillaires comme favorisant la pénétration des lymphoblastes d'origine systémique. Bien que la présence de capillaires fenêtrés puisse n'être qu'une coïncidence si l'on fait intervenir des phénomènes plus complexes (molécules d'adhésion, cellules ayant un rôle identique à celui des cellules cuboïdales des endothéliums vasculaires des veinules post-capillaires de certains organes lymphoïdes secondaires et chargées de recruter certains lymphocytes circulants, ...).

Le LCP est une tumeur cérébrale primitive.

Dans la seconde le lymphoblaste provient du cerveau lui-même, la transformation néoplasique survenant à partir d'une sous-population lymphocytaire siégeant habituellement dans le SNC. Nous avons précédemment vu que Burnstein et al (1963) établissaient trois sortes de structures à fonction immunitaire au sein du cerveau, la microglie, les cellules de la gaine adventicielle des vaisseaux sanguins et les macrophages fixés trouvés dans les espaces de Virchow-Robin. C'est donc à elles que les auteurs rattachent l'origine du lymphoblaste.

Pour Shibata et al. (1989, 412) les lymphocytes localisés dans le stroma des plexus choroïdes ou les espaces sous arachnoïdiens seraient activés, proliféreraient et finalement deviendraient néoplasiques, migrant par la suite au travers du parenchyme sous-jacent le long des espaces de Virchow-Robin, se multipliant jusqu'à donner une tumeur cérébrale.

Al Yamany et al. (1999, 8) émettent l'hypothèse que le LCP naît à partir de la microglie ou des lymphocytes des plexus choroïdes et des espaces sous arachnoïdiens.

Pour Sugahara et al. (1999, 429) et Peretti-Viton (1991, 357) la contiguïté entre la lésion lymphomateuse et les ventricules ou les méninges supporte la théorie que ces lésions trouvent leur origine dans les cellules périadventicielles des espaces de Virchow-Robin des artérioles pénétrant à cet endroit. Les cellules néoplasiques naîtraient histologiquement des cellules périadventicielles pluripotentes des vaisseaux leptoméningés envahissant secondairement le parenchyme cérébral adjacent, s'étendant dans les espaces périvasculaires des vaisseaux perforants et envahissant finalement les structures hémisphériques profondes en perturbant localement la BHE.

Le LCP a un comportement différent de celui des lymphomes systémiques.

Comme déjà signalé, la plupart des auteurs ne signalent pas de différence histologique ou immunologique entre les lymphoblastes provenant de LCPs et ceux extraits de lymphomes systémiques, cependant ces études sont anciennes et peu nombreuses, n'usant pas de techniques modernes d'analyse comme celles utilisées par Küppers et al. (1999, 265) dans les lymphomes systémiques. Seuls Bashir et al. (1996, 29) trouvent des différences de marqueurs immunologiques entre les deux types, ces derniers étant les seuls à présenter une étude avec un aussi grand nombre de molécules analysées.

Bien que le LCP soit classé comme un lymphome de stade 1 E dans la classification d'Ann Arbor, il ne bénéficie pas, loin s'en faut, du bon pronostic de celui-ci dans sa localisation systémique. Il répond relativement bien à la corticothérapie (Pour Fine et Mayer, 1993, 178, l'effet lymphocytolytique des corticoïdes apparaît beaucoup plus important dans le LCP que dans les lymphomes systémiques) et à la radiothérapie. Mac Laughlin (2000, 300) estiment que la prolifération de lymphocytes néoplasiques dans un « sanctuaire immunologique » reste difficilement explicable ainsi que la rareté des extensions systémiques. Il pense que la RET devrait en toute logique limiter la survenue de récurrences dans le champs d'irradiation, mais comme exposé précédemment, la réponse est le plus souvent de courte durée. La cause en serait-elle une relative insensibilité des lymphoblastes du LCP ?

Stewart (1994, 425) estime que l'absence de sensibilité des cellules tumorales du LCP peut être expliquée par le fait qu'elles sont différentes de celles des LMNH systémiques. Celle-ci est-elle en relation avec l'environnement cérébral ? (et en particulier avec la BHE ou avec les particularités du système réticulo-endothélial cérébral), ou bien existe-t-il initialement une réelle destruction de la quasi-totalité des lymphoblastes, et la persistance de la production de facteurs de croissance (voire leur relarguage au cours de la lyse tumorale) permet-elle aux cellules néoplasiques résiduelles (ou à leurs précurseurs) de rapidement compenser ces pertes, protégées des mécanismes de défense actifs qui, en dehors du SNC, complètent habituellement l'action des traitements ?

Rôle potentiel des cellules souches.

Présence et localisation des cellules souches du système nerveux.

Henry et al. (1974, 213) citant Rappaport rapportent que certaines cellules ayant gardé un potentiel de différenciation, existent chez l'adulte et seraient plus particulièrement liées à l'adventice vasculaire des organes hématopoïétiques, les auteurs pensant que ces cellules sont impliquées dans la survenue du LCP. Bogdahn et al. (1986, 60) constatant la prédominance périventriculaire du LCP, évoquent la possibilité pour une cellule souche mésenchymateuse, et en particulier hématopoïétique, d'être à l'origine de la maladie, sur la base de plusieurs travaux montrant certaines similitudes antigéniques partagées par de nombreux lymphocytes malins de LCP, des cellules gliales et des lymphocytes non malins humains. Jiddane et al. (1986, 237), puis Lanferman et al. (1997, 272) écrivent que les deux origines les plus probables du lymphoblaste pourraient être la cellule pluripotente périadventicielle des artérioles perforantes ou une cellule présente dans les espaces de Virchow Robin. Sugahara et al. (1999, 429) pensent que le LCP trouverait son origine dans les cellules pluripotentes périadventicielles des espaces de Virchow-Robin des artérioles pénétrant au niveau des méninges et des plexus choroïdes.

Il nous semble que les propriétés des cellules souches mises en évidence en certaines localisations du cerveau et de la moelle épinière adultes pourraient expliquer de nombreuses caractéristiques du LCP. Bien entendu, il ne s'agit là que de rapporter divers travaux sur le sujet et de les relier entre eux, artificiellement peut-être, afin de supporter l'hypothèse que certaines cellules souches ou pluripotentes cérébrales ou leurs dérivés proches pourraient être les précurseurs aux lymphoblastes de certains LCPs.

Les cellules souches cérébrales ont initialement été mises en évidence chez les poissons puis les rongeurs embryonnaires, puis chez ces animaux adultes. Leurs propriétés ont été montrées essentiellement chez les rongeurs, mais la preuve récente de leur présence dans le cerveau humain adulte (Palmer et al. 2001, 352) permet d'envisager que leurs propriétés seront sinon identiques, du moins suffisamment proches pour que cette hypothèse, uniquement basée sur des constatations éparpillées, puisse être prise en considération.

Jusqu'à récemment aucun caractère morphologique ou immunologique ne permettait d'identifier ces cellules souches multipotentes (Thomson et al., 1998, 435) et leur existence était prouvée *a posteriori* par le caractère autorenouvelable et multipotent de ces cellules en culture. En suspension elles ont cependant la propriété de se grouper en amas d'un type particulier appelés neurosphères, en particulier en présence de

certains facteurs comme le FGF et l'EGF (Parras et al. , 2000, 353), de former des neurones , des astrocytes et des oligodendrocytes en fonction des conditions de culture (Kondo et al. , 2000, 255). Leur présence est prouvée dans différents organes de l'adulte (Bjornson et al. , 1999, 51) où elles participent à l'homéostasie tissulaire en remplaçant les cellules différenciées perdues. Depuis peu de gros progrès ont été réalisés et l'identification des cellules souches nerveuses semble possible pour bientôt (Peschanski, 358, 2001). Au cours du développement embryonnaire les précurseurs cellulaires proviennent de la surface du tube neural (Sotelo, 2000, 421), puis prennent place le long du canal central (couche ventriculaire et sous ventriculaire) formant le système ventriculaire chez l'adulte (couches épendymaire et sous épendymaire). Le mur ventriculaire est composé d'une seule couche de cellules épendymaires et d'une zone sous ventriculaire. Johansson et al. (1999, 238) identifient les cellules souches nerveuses dans le SNC de mammifère adulte au niveau du mur épendymaire du système ventriculaire (y compris de la moelle épinière) et dans l'hippocampe (noyau denté). Ces cellules donnant naissance à des neurones immatures dont certaines migrent vers les bulbes olfactifs. Ils rapportent qu'au niveau de la moelle épinière les cellules épendymaires sont quiescentes (Parras et al. , 2000, 353) et deviennent actives lors d'une lésion de la moelle.

Origine, développement et devenir des cellules souches du système nerveux.

Au cours du développement la mitogénèse dans les zones ventriculaire et sous ventriculaire est suivie de la migration des neurones et de la glie nouvellement formés le long des fibres radiales dans le parenchyme cérébral selon des voies préférentielles (Pincus et al. , 1998, 366). Les précurseurs multipotents peuvent produire de la glie et des neurones par l'intermédiaire de précurseurs restreints à une lignée neuronale, oligodendrocytaire ou microgliale. Certains facteurs de croissance et des neurotransmetteurs semblent impliqués dans les mécanismes de différenciation (en particulier FGF 2, PDGF, TGF α et TGF β). Des expériences réalisées sur des explants nerveux d'âges différents montrent que l'induction de types cellulaires différents est fonction du moment d'application d'un stimulus donné (Hemmati-Brinvanlou , 2000, 212) et le mode de différenciation des cellules souches embryonnaires ou adultes est fortement influencé par la présence de protéines solubles (Guillemot et al. , 2000, 200).

Dans le cerveau adulte il semble que le devenir des cellules produites par la cellule souche épendymaire dépende de la localisation de celle-ci le long du mur ventriculaire (Gage , 2000, 186). Parras et al. (2000, 353) estiment que le lieu d'implantation (expérimental) des cellules souches dans le cerveau est plus important que ses propriétés intrinsèques. Ils rapportent que ces cellules s'implantent au mieux dans les régions où la neurogénèse est active et dans les régions lésées, ce qui pourrait être un élément en faveur de l'intervention locale de facteurs de croissance.

Bien que leur importance dans le cerveau adulte soit encore soumise à caution, nous avons vu que ces cellules souches peuvent produire les diverses lignées cellulaires cérébrales et médullaires, mais plusieurs expériences semblent aussi montrer que dans des circonstances particulières elles garderaient la possibilité de former certaines lignées cellulaires hématopoïétiques.

Bjornson et al. (1999, 51) prélèvent des cellules souches cérébrales (à partir des couches épendymaires et sous épendymaires) de souris embryonnaires et adultes, les marquent puis les réimplantent dans la circulation sanguine de receveurs. Ils observent que ces cellules produisent diverses cellules myéloïdes (granulocytes, macrophages, mégacaryocytes) et lymphoïdes (lymphocytes T et B) , mais aussi des cellules souches hématopoïétiques. Bien que les artefacts potentiels existent (Kahn , 1999, 242 , Moore , 1999, 320) il semble donc que les cellules souches nerveuses puissent produire des cellules hématopoïétiques et en particulier des lymphocytes. La réciproque semble vérifiée puisque Woodburry et al. (2000, 463) cultivent des cellules stromales de moelle osseuse de rats adultes et montrent que dans certaines conditions de culture elles se différencient en neurones. Pour Kondo et al. (2000, 255) les conditions de culture pourraient même permettre à certains types cellulaires déjà entrés en différenciation de réacquies des caractéristiques de cellules souches totipotentes, les facteurs permettant cette « reprogrammation cellulaire » étant en partie communs à ceux intervenant dans la différenciation et l'orientation des cellules souches (Anonyme, 2000, 16).

Les relations entre cellules souches cérébrales et médullaires sont encore soulignées par les faits suivants. Les cellules gliales sont considérées dériver embryologiquement soit de cellules myéloïdes du système hématopoïétique (microglie) soit de cellules neuroépithéliales progénitrices (astrocytes et oligodendrocytes). On ne sait cependant pas si ces cellules gliales adultes proviennent de cellules présentes dans le cerveau dès le stade fœtal ou s'il y a un apport ultérieur d'origine extérieur au SNC. Eglitis et Mezey (1997, 162) montrent que chez la souris adulte des cellules de moelle hématopoïétique marquées puis injectées dans le compartiment sanguin sont retrouvées dans le cerveau à partir du troisième jour, leur nombre augmentant progressivement par la suite. Leurs localisations incluaient le cortex, l'hippocampe, les plexus choroïdes, le

thalamus, le tronc cérébral et le cervelet et le tractus optique, mais elles étaient concentrées dans l'épendyme périventriculaires (cette zone étant connue comme source importante de progéniteurs neuronaux et gliaux au cours du développement et chez l'adulte). Occasionnellement elles étaient trouvées en association avec les structures vasculaires et la densité de ces cellules au sein du parenchyme cérébral semblait proportionnelle à celle des capillaires dans chaque région cérébrale considérée. Les cellules d'origine hématopoïétiques exprimaient pour certaines des marqueurs antigéniques de la lignée microgliale et pour d'autres (en plus faible quantité) des marqueurs de la lignée astrocytaire. Leur conclusions étant que la glie a pour précurseur des cellules originaires de la moelle osseuse adulte.

Intervention potentielle des cellules souches du système nerveux dans la genèse du LCP.

Van Der Kooy et Weiss (2000, 448) évoquent la possibilité pour les cellules souches de la moelle osseuse (aptées à donner des neurones, des astrocytes et des oligodendrocytes) d'être à l'origine de néoplasmes cérébraux. La filiation entre cellules souches de la moelle osseuse et cellules souches cérébrales semble plausible, mais nous sommes enclins à penser que la cellule à l'origine du processus malin pourrait se situer plus en aval et que les cellules souches cérébrales ou certains de leurs dérivés pluripotents pourraient être à l'origine de certains lymphomes cérébraux primitifs compte-tenu des similitudes entre leurs propriétés ci-dessus exposées et certaines caractéristiques du LCP (localisations prédominantes périventriculaires, extension diffuse au travers du parenchyme nerveux, modalités de prolifération et de dissémination). Ces dernières, nous l'avons vu, sont partiellement communes avec celles de la *gliomatosis cerebri* qui semble différente des gliomes habituels, et il est plausible de penser que certaines cellules souches cérébrales pourraient aussi être à l'origine de cette tumeur particulière. Celle-ci dérivant de cellules engagées dans la différenciation oligodendrocytaire ou astrocytaire (puisque les deux formes de GC existent) tandis que certains LCPs proviendraient soit de cellules (de réserve) non engagées, ou engagées dans la différenciation microgliale, soit de cellules engagées dans une autre voie, mais ayant gardé un potentiel de réversibilité vers la lignée lymphocytaire, celui-ci se manifestant sous l'effet de facteurs, probablement multiples, restant à identifier.

Pour Davis et Mars (1989, cités par Chamberlain et Levin, 1990, 86) la cellule néoplasique du LCP pourrait dériver de la microglie, elle-même dérivant de lymphocytes périphériques. Les relations, préalablement exposées, entre cellules souches cérébrales et cellules souches hématopoïétiques soutiennent cette hypothèse, la question n'étant plus « à quels moments le lymphocyte cérébral devient-il néoplasique » mais à quels moments de son évolution la cellule souche totipotente, dont le destin était de devenir un neurone ou une cellule gliale, prend-elle une différenciation lymphocytaire et néoplasique, et sous l'effet de quels intervenants ? ».

Cas du LIO.

L'origine du LIO pourrait être transposée à partir de celle du LCP, métastase d'un lymphome systémique ou transformation d'une cellule oculaire en lymphoblaste.

Nous avons vu que dans la première que la pénétration du lymphoblaste dans le cerveau pourrait être facilitée par les caractéristiques anatomiques des vaisseaux de certains sites cérébraux, ceux-ci ne sont cependant pas complètement transposables au niveau oculaire. L'analogie pouvant être poursuivie puisqu'il semble possible que certains LIOs aient tendance à se développer initialement à proximité ou dans l'épithélium pigmentaire alors que celui-ci est vascularisé (comme le premier neurone) par l'intermédiaire de la couche chorio-rétinienne par diffusion au travers de la membrane de Bruch, mais que les artères ne possèdent pas, à ce niveau les mêmes caractéristiques anatomiques que les artères des plexus choroïdes. Par contre les capillaires (branches de l'artère centrale de la rétine) vascularisant les deux autres couches rétiniennes (neurones bipolaires et ganglionnaires) possèdent une fenestration (Nouet, 1980, 338). En dehors d'une origine systémique au LIO, nous avons vu les relations entre LIO et LCP et il est plausible que le LIO puisse être une métastase d'un LCP (la réciproque étant vraie). Le cheminement pouvant alors se faire par l'intermédiaire du nerf optique (Peterson, 1993, 359) ou des nerfs ciliaires (à la manière d'une neurolymphomatose secondaire), soit par voie vasculaire.

Dans la seconde, le lymphoblaste naît dans l'œil. Nous avons vu que des arguments rendent envisageable l'hypothèse du rôle de la cellule souche cérébrale à l'origine du LCP, cette hypothèse semble transposable au LIO. Parras et al. (2000, 353) rapportent que des cellules souches progénitices de souris adultes prélevées dans l'hippocampe peuvent se différencier en types neuronaux spécifiques de la rétine. Désiré et al. (2000,

148) rapportent la présence de cellules souches de potentiels identiques aux cellules souches épépendymaires (donnant entre autre des cellules rétinienne) dans la zone marginale ciliaire et au niveau de l'épithélium pigmenté rétinien de certains vertébrés inférieurs et dans certaines autres espèces. Tropepe et al. (2000, 440) identifient des cellules souches rétinienne de souris adultes à partir de cellules pigmentées des procès ciliaires. Ces cellules pouvant se différencier en cellules spécifiques de la rétine (bâtonnets photorécepteurs, neurones bipolaires et cellules gliales de Muller, selon les conditions de culture). Les cellules pigmentées de l'EPR seraient quant à elles multipotentes (ne pouvant pas reformer de neurosphères), et pouvant donner naissance à des cellules nerveuses et gliales mais pas aux oligodendrocytes (dans les conditions de culture utilisées). Les autres cellules isolées à partir de diverses zones de l'œil n'ayant pas de capacité à former des colonies. Ces éléments rendent plausible la possibilité que la cellule souche rétinienne ou de l'un de ses dérivés immédiats puisse être à l'origine du LIO.

Modalités de prolifération des lymphoblastes du LCP dans le SNC.

Hochberg et Miller (1988, 229) proposent que l'entrée de lymphocytes normaux dans le cerveau fasse suite à une stimulation antigénique, et que celle-ci pourrait faciliter sa transformation néoplasique, alors qu'il est dans le SNC. De Angelis et al. (1999, 132), proposaient que cette stimulation puisse être un processus infectieux (viral) et / ou inflammatoire, comme cela semble être le cas pour les lymphomes du MALT (Paulus, 1999, 355), secondairement sous l'influence de facteurs inconnus, un sous-groupe de lymphocytes se transforme en cellules malignes. Ce schéma est supporté par l'existence de nombreux virus pouvant infecter de façon chronique le SNC. Bien que sa nature soit incertaine, l'existence d'une lésion inflammatoire sentinelle a été évoquée dans plusieurs publications dont celle d'Alderson (1996, 9). Dans le cas décrit par Aozasa (1993, 17) une encéphalite précédait l'apparition du LCP (bien que le rôle éventuel de la corticothérapie puisse être discuté). Plusieurs auteurs exposent des cas où la découverte du LCP est précédée d'une maladie à composante inflammatoire du SNC. Brecher et al. (1998, 71) présentent le cas d'un patient avec atteintes oculaires (uvéite) et lésions multiples de la substance blanche pour lequel le diagnostic évoqué était celui d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive compatible avec une SEP, développant plusieurs mois après, un LCP. Les auteurs pensent peu plausible une erreur diagnostique initiale et proposent que, dans certains cas, une maladie inflammatoire telle que la SEP puisse favoriser l'apparition d'un LCP. Ils citent par ailleurs la survenue de maladie de Lyme suivie de LCP, leur patient ayant temporairement été amélioré par une antibiothérapie d'épreuve visant la borréliose. Les lésions préexistantes au LCP avaient déjà été évoquées par Alderson et al. (1996, 9) qui rapportent l'existence de « lésions sentinelles » du LCP. 4 patients avaient des lésions tumorales cérébrales dont l'examen anatomopathologique permettait d'évoquer le diagnostic de SEP, le LCP se révélant 7 à 11 mois plus tard. Sans entrer dans la discussion (a posteriori théorique) de la possible erreur diagnostique et du rôle éventuel d'une corticothérapie dans la régression de lésions lymphomateuses, on peut remarquer de nombreuses similitudes entre les deux maladies tant en ce qui concerne la présentation des malades, que les atteintes du SNC (y compris oculaires), mais surtout la genèse de la SEP avec la participation de certains lymphocytes activés qui pourraient pénétrer alors dans le SNC. plusieurs auteurs ont par ailleurs évoqué une possible relation sinon filiation entre neuroborréliose et SEP à tel point que, dans certaines formes, le traitement antibiotique d'épreuve permet parfois le diagnostic, et nous avons déjà vu les relations potentielles entre neuroborrélioses et LCP. Certes nous n'apportons là aucune preuve de la relation entre maladies à tropisme neurologique et à composante inflammatoire et LCP, et la coexistence des deux phénomènes pourrait fort bien être fortuite, mais il semble aussi que l'hypothèse d'une relation entre elles pourrait ne pas être qu'une simple coïncidence alors que les preuves s'accroissent d'une relation entre certains lymphomes systémiques et maladies à composantes inflammatoires et dysimmunitaires.

Par ailleurs le rôle potentiel des médiateurs inflammatoires mis en jeu dans ces processus pourrait fort bien intervenir dans la transformation des cellules souches cérébrales ou de leurs dérivés proches, compte tenu de certaines similitudes et homologies entre certaines de ces molécules et certains facteurs de croissance impliqués dans la détermination du devenir des dérivés des cellules souches.

L'hypothèse de l'intervention de facteurs transformant une cellule normale en lymphoblaste pourrait expliquer le développement du LCP et du LIO à distance l'un de l'autre, à partir d'un même type cellulaire, localisé à la fois dans le SNC et dans l'œil, certaines cellules souches étant communes aux deux, sont de bonnes candidates.

Modalités de dissémination du LCP.

Dans notre étude, une patiente qui avait une atteinte clinique du V, développe ultérieurement une récurrence ganglionnaire sous mandibulaire homolatérale. S'agit-il d'une extension par l'intermédiaire de fibres nerveuses dans le tronc ou les enveloppes du V, ou s'agit-il d'une manifestation de l'origine embryologique commune du système nerveux central et de certaines portions de la face avec la persistance à l'âge adulte d'îlots de cellules souches (Kahn, 1999, 242), comme cela pourrait être le cas pour l'atteinte oculaire du LIO éventuellement associé au LCP ? (les deux hypothèses n'étant pas exclusives entre elles).

Nous trouvons que le taux de LDH dans le LCR est statistiquement plus élevé chez les patients qui ont ultérieurement une dissémination systémique ($p = 0,021$ par le test de Student) sans pouvoir cependant déterminer de valeur seuil permettant, avec une certaine probabilité, de différencier les deux groupes. L'atteinte lymphomateuse périventriculaire pourrait être en relation avec la survenue ultérieure d'une dissémination neurologique périphérique ($p = 0,073$), l'atteinte oculaire initiale et la présence de lymphoblastes dans le LCR en cours d'évolution pourraient être en faveur de la survenue ultérieure d'une dissémination systémique ($p = 0,070$ dans les deux cas), l'atteinte périventriculaire initiale ne semble pas statistiquement liée à une atteinte initiale oculaire, systémique ou méningée.

Plus généralement quel est le mode d'extension du LCP en dehors du SNC ? Une patiente a présenté, au tout début de la maladie, des « douleurs thoraciques » temporaires (localisations non précisées) pouvant être en rapport avec une atteinte lymphomateuse méningée, médullaire, radiculaire ou nerveuse périphérique, tardivement elle évoluera vers une atteinte lymphomateuse ganglionnaire abdominale. Deux autres patients présentent une atteinte systémique ultérieure, le premier à 210 semaines du J0 de la CA récurrence sous la forme d'une atteinte ganglionnaire sus-claviculaire et médiastinale et la seconde sous la forme de plusieurs épisodes d'anémie hémolytique à agglutinines froides (18 semaines, 25 semaines après nouvelles chimiothérapies, deux cures de COPA deux cures de CYM puis chimiothérapie de type VIM, et à 56 semaines du J0 de la CA), lors du deuxième épisode on découvre une atteinte lymphomateuse hépatique. Ces deux patients présentaient certaines anomalies du LCR lors du bilan initial pouvant laisser supposer une possible atteinte méningée, le premier avait une protéinorachie à 0,63 g/l, quant à la seconde la protéinorachie était à 0,88 g/l et il y avait 8 cellules par mm^3 dont l'examen cytologique révélait la nature lympho-histiocytaire et l'aspect atypique de certaines sans en affirmer le caractère malin. Si les données du suivi évolutif montrent pour les deux premières patientes une élévation de la protéinorachie ou de la cytorachie après apparition des manifestations d'atteinte « spinale », celles des deux derniers patients ne sont pas disponibles (le premier ayant bénéficié de nouveaux examens dans le service d'hématologie l'ayant pris en charge pour le lymphome systémique et la seconde ayant dès la fin de la radiothérapie cérébrale rejoint la région parisienne).

Ces quatre cas d'extension systémique montrent des éléments indiscutables ou fortement évocateurs pour deux et plus ténus pour les deux derniers d'atteinte spinale préalable à l'extension systémique, et bien que discutables (notamment sur les éléments temporels) et insuffisants pour en tirer une conclusion générale, semblent en faveur d'une extension systémique par l'intermédiaire d'une atteinte « spinale » et /ou nerveuse périphérique comme étant un des modes de dissémination systémique pour le LCP. Cette constatation pourrait avoir une incidence dans la prise en charge des patients ayant ces anomalies en faveur d'une atteinte « spinale » en débutant, peut-être d'emblée, mais plutôt à court terme après le traitement chimiothérapique du LCP (en prenant en compte les résultats, préalablement exposés, obtenus avec des chimiothérapies de type CHOP ou CHOD), un traitement « prophylactique » à visée systémique et non plus uniquement de LCP limité au SNC. Il restera à montrer si ce traitement prophylactique peut permettre une amélioration du pronostic par rapport à un traitement curatif à visée systémique lors de l'apparition des métastases à distance, apparaît alors l'importance d'établir les facteurs de dissémination systémiques ultérieures, afin de sélectionner les patients justifiant d'un tel traitement prophylactique, ces facteurs étant en partie propres au (x) traitement (s) préalable (s).

Il est intéressant de noter que sur trois patients de notre série ayant une atteinte systémique ganglionnaire en cours d'évolution tous ont une atteinte périventriculaire initiale et seule la patiente n'en ayant pas et présentant une dissémination systémique a une localisation parenchymateuse (en l'occurrence hépatique), mais découverte après chimiothérapie de seconde ligne ayant une activité potentielle sur les localisations ganglionnaires de la maladie (COPA, CYM, VIM).

Nous avons cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs de dissémination.

Les taux sanguins de $\beta 2 \mu$ et de LDH dans le sang (les tests statistiques ne pouvant être faits avec le $\beta 2 \mu$ dans le LCR), ainsi que l'existence d'une gammopathie monoclonale ne sont pas prédictifs d'une extension systémique. Cependant qu'un taux élevé de LDH dans le LCR pourrait être un élément en faveur d'une extension systémique ultérieure sans cependant pouvoir déterminer de valeur seuil discriminante.

La localisation périventriculaire ne semble pas être en relation avec une atteinte oculaire, alors qu'elle pourrait être en faveur d'une dissémination neurologique périphérique ou systémique.

La présence de cellules lymphomateuses initialement dans le LCR ne semble pas prédictive de dissémination systémique (mais le faible effectif ne permet pas de conclure définitivement), alors que leur apparition en cours d'évolution pourrait prédire cette évolution, il pourrait en être de même de l'atteinte oculaire initiale puisque ces deux éléments approchent la significativité statistique, sans l'atteindre cependant.

La connaissance des modes de dissémination du LCP pourrait avoir, entre autres implications thérapeutiques, l'usage systématique d'un réservoir intraventriculaire. Dans notre groupe de patients trois étaient porteurs de ce dispositif, malheureusement compte tenu du non respect du protocole pour deux, aucune conclusion ne peut être tirée. La première, présentant une perforation intestinale après deux doses de MTX en cours de CA, reçu la dernière dose après un report de 6,5 semaines dû à l'intervention chirurgicale (RC), puis une RET, elle décédait de MP à 49 semaines du J0 de la CA. Le second se présenta en récurrence après RP post CA avec un retard de 5 semaines et reçut une RET, il décédait à 38 semaines de progression de la maladie. Le troisième, était le seul présentant des lymphoblastes dans le LCR à la prise en charge, le traitement fut correctement suivi, il est en vie sans récurrence à 145 + semaines.

Relation entre présence de lymphoblaste dans le LCR et localisation périventriculaire du LCP.

Dans la série de Guha Takurta et al. (1999, 199) 2 patients avaient des cellules malignes dans le LCR au diagnostic et celui-ci devenait anormal chez 4 autres en cours d'évolution. Les cellules lymphomateuses du LCR des deux premiers disparaissaient, ainsi que les cellules atypiques initialement présentes chez 5 autres, au cours du traitement par MTX. Les lymphomes systémiques (2 de localisation testiculaire, 1 surrénalienne et 1 oculaire) survinrent chez 4 de ces patients en cours d'évolution (2 étaient en RC cérébrale, 2 en échec du MTX). De Angelis et al. (1992, 128) et Balmaceda et al. (1995, 27) attribuent la grande fréquence des cellules lymphomateuses dans le LCR à la prédominance périventriculaire du LCP. Pour Ferreri et al. (1995, 174) le LCP tend à infiltrer les tissus sous épendymaires, venant au contact étroit du système ventriculaire et disséminant au travers du LCR vers les méninges. Une étude autopsique démontre une atteinte des méninges dans 100 % des cas (Schaumburg et al. 1972). Cependant l'examen du LCR n'identifie des cellules lymphomateuses que dans la moitié des cas.

A l'inverse Shibata et al. (1989, 412) pensent que les cellules malignes sont initialement dans l'espace sous arachnoïdien et infiltreront secondairement le parenchyme cérébral. Pour Liu et al. (1978, 290) l'atteinte du parenchyme cérébral au cours des LAL est secondaire à l'atteinte du LCR, les cellules leucémiques infiltrant et proliférant dans les espaces sous arachnoïdiens, s'étendant secondairement en profondeur du parenchyme cérébral le long des espaces périvasculaires.

Relation entre présence de lymphoblastes dans le LCR et métastases à distance.

Pollack et al. (1989, 371) trouvent que la présence de cellules malignes dans le LCR est corrélée avec le risque de métastases à distance ($p < 0,05$). Dans une série de 27 patients traités par radiothérapie cérébrale, ils rapportent que les 5 patients ayant des cellules malignes dans le LCR ont une récurrence à distance alors que ce n'est le cas que d'un des cinq patients sans atteinte lymphomateuse du LCR. Pour ces auteurs une tumeur strictement hémisphérique cérébrale ou cérébelleuse est un facteur de survie ($p < 0,0003$), les taux de survie à 1, 2 et 5 ans étant dans ce cas 92 %, 84 % et 75 % comparés aux 46 %, 23 %, et 15 % des patients ayant des tumeurs localisées aux noyaux gris centraux ou aux régions périventriculaires, évoquant comme explication le fait que la tumeur profonde infiltre souvent la substance grise de façon diffuse et potentiellement les zones du névraxe à distance par l'intermédiaire du LCR proche.

Alors que pour Onda et al. (1999, 349) l'atteinte leptoméningée est essentiellement focale et n'apparaît pas entraîner un envahissement du LCR systématique.

Autres voies de dissémination que le LCR.

Pour Fine (1995, 179) le LCP infiltre directement le long des trajets neuronaux de la substance blanche, le long des surfaces épendymaires ou au travers du LCR. Peterson et al. (1993, 359) expliquent l'atteinte oculaire au cours du LCP par une extension au travers du nerf optique. Pour Mendenhall et al. (1983, 313) l'atteinte oculaire semble due à une dissémination de long des nerfs optiques, alors que ce ne serait pas le cas

pour les autres nerfs crâniens.

Au cours de la neurolymphomatose les cellules néoplasiques diffusent le long des gaines des nerfs crâniens ou périphériques (Diaz-Arrastia et al. , 1992, 150) , le point de départ pouvant être leptoméningé, éventuellement associé à un LCP, ou un lymphome systémique (Vital et al. , 1993, 453 , Grisold et al. , 1993, 196 , Taillandier et al. , 1997 , communication personnelle) .

Il semble que dans le SNC le liquide interstitiel soit drainé le long des espaces périvasculaires vers le LCR qui lui se résorbe au niveau des sinus veineux arachnoïdiens (équivalant au drainage lymphatique), cependant une proportion non négligeable de LCR (10 à 40 %) aboutit dans les ganglions lymphatiques cervicaux en suivant les racines des nerfs crâniens (Lau et Joly , 2001, 276). Ces constatations expliquent les observations faites à propos de notre première patiente ayant une atteinte du V puis ganglionnaire homolatérale, à noter que celle-ci avait aussi une neurolymphomatose cervicale (C8). Il est tentant de penser que ce mode de dissémination le long des nerfs crâniens pourrait être transposable au niveau des nerfs périphériques à destination des organes innervés expliquant une partie des disséminations systémiques.

Conclusions et perspectives.

Nous avons étudié 32 patients atteints d'un LCP, dont 31 furent traités par les protocoles LCP 94 M3 et EORTC (13 ayant reçu la totalité des cures). Les résultats obtenus sont comparables à ceux des protocoles basés sur la même stratégie thérapeutique avec des critères d'efficacité proches (médiane de survie de 82 semaines, taux de survie à 1 et 2 ans de respectivement 47,7 % et 37,9 %, 7 patients sur 32 soit 28,9 % survivant au-delà de 100 semaines). La toxicité aiguë ne semble pas, à elle seule entrainer de décès, mais elle induit un retard thérapeutique qui peut être péjoratif pour trois patients (soit 9,4 %). Une neurotoxicité tardive est observée pour deux patients (sévère pour l'un et modérée pour l'autre), tous deux avaient des troubles neuro-cognitifs dès la prise en charge et ceux-ci étaient partiellement améliorés par le traitement pour l'un. Nous mettons en évidence que la corticothérapie pré-biopsique, le sous type histologique dans la classification de Kiel ou celle de la W.F., la présence d'un effet de masse modéré en neuro-imagerie et la dose de MTX pourraient constituer des facteurs de réponse à la chimiothérapie d'attaque, que le seul facteur de réponse au traitement d'entretien est un rapport taux de LDH dans le LCR / taux de LDH plasmatique inférieur à 0,3. Les facteurs pronostiques de survie seraient la possibilité d'arrêter la corticothérapie avant la biopsie et la dose de corticothérapie pré-biopsique inférieure à 500 mg d'équivalent de méthyl-prednisolone pour le sous-groupe ayant reçu ce traitement dans ces circonstances, pour l'ensemble du groupe la possibilité d'arrêter la corticothérapie avant la biopsie, le délai de moins de 7 ou de 8 jours entre l'apparition des signes neurologiques et le premier examen neuroradiologique, le taux de Protéine C réactive inférieur à 5 mg /l, la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque, la réponse complète et la réponse complète ou partielle au traitement d'entretien. Nous discutons ces résultats et les conditions de leur obtention.

Dans ce travail nous avons vu que de nombreux éléments du LCP et de sa prise en charge restaient encore à connaître.

- il semble que l'incidence du LCP du sujet non reconnu immunodéprimé soit en augmentation. S'agit-il d'une observation réelle ou d'une meilleure reconnaissance de la maladie ? . Ces observations seraient-elles liées aux lieux de réalisation des études, seraient-elles soumises à des variations temporaires avec un retour à une incidence habituelle après un « pic épidémique » s'étendant sur plusieurs années ? . Sont-elles liées à des états d'immunodépression très spécifiques qui sont encore impossibles à mettre en évidence et dans ce cas faudrait-il envisager le rôle d'un co-facteur transmissible ? . Nous avons évoqué le cas du syndrome de lymphocytopenie CD 4 + idiopathique.

- nous avons vu que certaines observations pouvaient être en relation avec une modification du génie évolutif de la maladie, mais aussi la probable hétérogénéité des LCPs, il semble plausible que les critères anatomopathologiques actuels ne soient pas à même de différencier ceux-ci et que, sous l'influence de facteurs restant à déterminer, seuls un ou plusieurs sous-types augmentent d'incidence.

- Concernant le génie évolutif du LCP la recherche souffre de l'absence de modèles animaux. Récemment, cependant, il a été montré qu'en injectant dans le cerveau de souris « nues » un broyat à base de MBP et de EBV, on pouvait induire un LCP. Bien que ces observations puissent s'appliquer d'abord au LCP de l'immunodéprimé, il est plausible que certaines phases de cancérogénèse et de développement tumoral soient communes chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé. Ces modèles, ainsi que les études cliniques devraient permettre d'étudier les hypothèses concernant le rôle des cellules souches ou de leurs dérivés proches, l'intervention de certains virus ou de bactéries (en particulier les borrélioses), l'éventualité de

relation avec un processus inflammatoire préalable, le rôle de certains facteurs de croissance et de prolifération lymphocytaires, les modalités évolutives des LCPs et leurs modes de dissémination.

Le diagnostic de lymphome cérébral reste difficile à évoquer sur des considérations cliniques biologiques et neuroradiologiques et nécessite dans tous les cas une confirmation biopsique. Celle-ci obtenue la conduite à tenir immédiate reste discutée, la prise en charge pré-thérapeutique doit-elle comporter un bilan exhaustif à la recherche d'un lymphome systémique ou doit-elle se limiter au bilan d'extension neurologique du LCP ? La mise en œuvre du traitement la plus précoce possible justifie-t-elle de ne pas rechercher de lymphome systémique devant une présentation de « lymphome cérébral » ?

Nous avons vu que du fait de faibles effectifs et de stratégies thérapeutiques parfois très différentes, les protocoles sont difficilement comparables et que ces tentatives étaient soumises à de nombreuses incertitudes. Il semble qu'actuellement le traitement le plus efficace en terme de survie soit le traitement associant une polychimiothérapie comportant du méthotrexate suivi d'une radiothérapie encéphalique totale. Cependant cette modalité combinée semble grevée d'une importante morbidité neurocognitive, et l'usage de protocoles basés initialement sur une polychimiothérapie avec recours à la radiothérapie uniquement en cas de résistance ou de récurrence tumorale, bien que montrant une survie inférieure, semble réduire les complications neurocognitives à moyen terme. Les publications faisant état d'une chimiothérapie au long court semblent dignes d'un intérêt devant être confirmé.

La stratégie thérapeutique repose en grande partie sur la détermination des facteurs d'efficacité, en partie propres à chaque traitement, relativement aux caractéristiques de chaque patient (et de chaque tumeur).

- Il nous semble plausible de devoir considérer les LCPs, à l'image des lymphomes systémiques, comme de potentiels évolutifs différents, non seulement en terme de rapidité évolutive mais aussi en terme de potentiel de prolifération et d'extension locale, régionale ou systémique. Si, à l'heure actuelle, seules de rares études établissent une valeur pronostique pour le type histologique dans certaines classifications, l'amélioration et l'adaptation de celles-ci, ainsi que peut-être la prise en compte de l'environnement tumoral et de facteurs moléculaires d'activité tumorale (technologies de la biologie moléculaire), pourraient à l'avenir fournir des outils utiles.

- nous avons évoqué les difficultés de la détermination de la masse et de l'activité tumorale, du bilan d'extension du LCP (cérébrale, oculaire, médullaire, méningée, nerveuse périphérique et systémique) et celles liées à la recherche d'un éventuel lymphome systémique. La mise en évidence de nouveaux marqueurs (dont certains médiateurs inflammatoires), l'utilisation de techniques plus sensibles pour identifier les lymphoblastes et l'utilisation courante de moyens d'imagerie plus récents (échographie oculaire en particulier) pourraient permettre certaines améliorations.

- la connaissance de facteurs d'évolutivité ultérieure pourrait permettre une adaptation thérapeutique prophylactique. Nous trouvons qu'une atteinte tumorale périventriculaire, méningée, radiculaire ou neurologique périphérique initiale ou apparaissant au cours du suivi, précède dans un nombre de cas non négligeable une dissémination systémique (sans cependant atteindre le degré de significativité statistique), qu'une atteinte oculaire initiale pourrait être un élément prédictif d'une dissémination méningée ultérieure.

- nous avons souligné les difficultés dans la détermination de la réponse tumorale au traitement, la sensibilité des examens biologiques et neuroradiologiques actuels restant insuffisante et le moment optimum de sa détermination incertain (en particulier du fait de lésions résiduelles de nature incertaine en imagerie).

- l'étude de chaque traitement devrait tenir compte

- des atteintes initiales et de la réponse de chacune au traitement, mais aussi de l'évolution ultérieure et en particulier des localisations métastatiques (notamment systémiques) et de leurs facteurs de survenue, permettant l'adaptation de la surveillance et du traitement, mais aussi l'éventuelle instauration d'un traitement prophylactique adapté, ce, dès la prise en charge initiale ou au cours du suivi.

- non seulement de la survie, mais aussi de la survenue de toxicités, et en particulier celle ayant un retentissement sur la survie ou la qualité de la vie telles que les troubles neurocognitifs et les évolutions démentielles.

- Elle devrait aussi intégrer la réponse à chaque phase de traitement, de façon à pouvoir adapter rapidement la stratégie thérapeutique initiale, cette dernière notion amenant une notion dynamique dans l'établissement des critères pronostiques en intégrant non seulement les données des examens à la prise en charge, mais aussi leurs évolutions en cours de traitement en tenant compte que, pour certains, en fonction du moment de leur détermination, les données recueillies pourraient être soit le reflet de l'activité du traitement soit celui de la résistance ou de la reprise évolutive.

- des adaptations thérapeutiques et des traitements de seconde ligne mis en œuvre.

Parmi les nombreuses questions posées par le LCP figure celle de la toxicité du traitement. Nous avons signalé, dans notre travail, certaines relations potentielles, sur la base de publications, entre le rôle antifolique du méthotrexate (ou éventuellement celui de l'acide folinique), une possible hyperhomocystéinémie, et la survenue d'une toxicité neurologique (en particulier une leucoencéphalopathie), ou celle d'une maladie thrombo-embolique veineuse (rôle potentiel de la corticothérapie ?). Nous avons vus aussi que la MTEV chez des patients atteints de tumeurs cérébrales semble relativement fréquente, mais il n'y a pas, actuellement, de consensus actuel sur les indications de mise en place d'un traitement prophylactique. Enfin la survenue d'une embolie pulmonaire récidivante chez un de nos patients alors que le traitement semblait adapté pose la question de la fiabilité des tests explorant la coagulation dans ce contexte de tumeurs cérébrales mais aussi de lymphomes.

Les deux protocoles que nous avons plus particulièrement étudiés possèdent la particularité, quasiment unique au sein des polychimiothérapies du LCP, de comporter un traitement initial en deux phases : le traitement d'attaque suivi du traitement d'entretien. L'utilisation de critères pronostiques de réponse aux différentes phases des traitements LCP 94 M3 ou EORTC pour proposer d'emblée (avant la première cure de ceux-ci) une autre stratégie thérapeutique serait idéale mais, compte – tenu de leur relativement faible valeur prédictive positive et de l'absence de consensus à leur sujet, semble difficilement applicable dès à présent (en dehors de protocoles de recherche clinique) et en l'absence de proposition alternative ayant actuellement fait leurs preuves. Dans notre étude nous montrons qu'un important facteur de réponse à l'ensemble du traitement est l'obtention d'une réponse complète ou partielle au traitement d'attaque. Compte-tenu des hypothèses antérieurement émises et de notre impression d'une sensibilité toute particulière de certains LCPs au méthotrexate (peut être liée à une action indirecte de celui-ci sur la cellule lymphomateuse), il nous semble qu'une attitude alternative basée sur la réponse au traitement d'attaque avant une éventuelle modification de la stratégie thérapeutique, est justifiée (67 % des patients en réponse complète et 63 % de ceux en réponse complète ou partielle suite au traitement d'attaque sont en réponse complète suite au traitement d'entretien, et 79 % en intégrant une RET de seconde ligne). La forte dose – intensité du traitement d'attaque, en dehors des adaptations que nous proposons dans le paragraphe suivant, permet alors de révéler les patients sensibles à l'association médicamenteuse pour lesquels la conservation de l'attitude thérapeutique est bénéfique. Une telle attitude reportant le changement de protocole après la réponse au traitement d'attaque induit un retard maximal de 9 semaines qui paraît acceptable dans la plupart des cas. Lors de notre travail nous avons évoqué comme cause d'échec thérapeutique, chez certains patients, la possibilité d'une insuffisance de traitement local de la tumeur par le méthotrexate, celui – ci n'atteignant pas un taux tumoricide durant un temps suffisamment long. Ceci en dehors d'une insensibilité de la cellule maligne au MTX, ou de la coexistence initiale ou de l'émergence secondaire d'un clone lymphomateux résistant au méthotrexate. Sur la base des travaux préalablement exposés sur les relations entre l'efficacité thérapeutique, la pharmacocinétique du MTX dans le LCR, le rôle possible de la BHE, des fenestrations des capillaires tumoraux, et de leurs modifications en cours de traitement, il nous semble pouvoir proposer une adaptation supplémentaire en dosant le taux de méthotrexate dans le LCR à un moment précis suite à l'injection systémique (entre 18 et 24 heures, à déterminer), mais peut-être aussi intrathécale, et en adaptant la dose suivante (selon des modalités restant à établir). L'examen des cas de notre série obtenant une réponse complète ou partielle au traitement d'attaque et au cours du traitement d'entretien nous laisse à penser que cette adaptation aurait peut-être permis d'éviter la radiothérapie à un patient en RC suite au traitement d'attaque, aux deux en RP suite au début du traitement d'entretien, et éventuellement améliorer l'évolution de deux autres patients.

Dans un premier temps, une étude sur un faible effectif de patients, devrait permettre d'établir des correspondances entre doses de méthotrexate injectées, taux dans le LCR et leur cinétique. L'influence sur l'efficacité thérapeutique et la neurotoxicité ultérieure pourrait être étudiée dans une seconde phase sur un plus grand nombre de patients (ces prélèvements pourraient aussi permettre d'établir l'éventuelle valeur pronostique d'autres marqueurs de réponse aux traitements dans le LCR préalablement évoqués et de leur cinétique, ainsi que celle de témoins de toxicité).

Enfin, d'un point de vue thérapeutique, il semble intéressant d'intégrer dans certains protocoles, l'étude du rôle d'un traitement d'entretien au long court par corticoïdes ou MTX (voire d'autres molécules), soit dès la fin du traitement de première intention, soit après traitement de la récurrence. Chaque protocole devrait intégrer l'étude de traitements de seconde intention, ceux-ci étant souvent disparates au cours des publications antérieures.

Quelle que soit la phase thérapeutique nous évoquons un rôle possible d'une activité immunomodulatrice, et

non seulement directement cytotoxique, du Méthotrexate ainsi que son activité potentielle dans la gliomatosis cerebri.

Nous remercions les docteurs Stéphanie AULIAC, René ANXIONNAT et Luc TAILLANDIER d'avoir bien voulu évaluer la réponse neuroradiologique à chaque phase du traitement.

Nous remercions nos correcteurs dont la patience et la science orthographique ont permis de limiter les « coquilles » présentes dans ce travail.

Références bibliographiques.

- 1 - Abrey L., Yahalom J., De Angelis L.M.
Relapse and late neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma (PCNSL).
Neurology 1997 ; 48 : A 18.
- 2 - Abrey L.E., De Angelis L.M., Yahalom J.
Long-term survival in primary CNS lymphoma.
Journal of clinical oncology 1998 ; 16 (3) : 859-853.
- 3 - Agard G., Hamidou M., Leautez S., Garand R., Grolleau J.M.
Localisation neuroméningée d'un syndrome de Richter.
Revue de médecine interne 1999 ; 20 (1) : 64-67.
- 4 - Agarwal S., Gockerman J.P., Aldous M.D., Swaim M.W.
Primary central nervous system lymphoma, presenting as diabetes insipidus, as a sequela of hepatitis C.
The american journal of medicine 1999 ; 107 (3) : 303-304.
- 5 - Agut H., Aubin J.T., Huraux J.M.
L'herpèsvirus humain 8.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (5) : 385-389.
- 6 - Aidi S., El Alaoui Faris M., Al Zemmouri K., Yahyia A., Jiddane M., Chkili T.
Maladie de whipple avec complications neurologiques. A propos d'un cas.
Semaine des Hôpitaux de Paris 1999 ; 75 (23-24) : 961-964.
- 7 - Akpek E.K., Ahmed I., Hochberg F.H., Soheilian M., Dryja T.P., Jakobiec F.A., Foster C.S.
Intraocular-central nervous system lymphoma. Clinical features, diagnosis, and outcomes.
Ophthalmology 1999 ; 106 (9) : 1805-1810.
- 8 - Al-Yamany M., Lozano A., Nag S., Laperriere N., Bernstein M.
Spontaneous remission of primary cerebral lymphoma : report of 3 cases and discussion of pathophysiology.
Journal of Neuro-Oncology 1999 ; 42 : 151-159.
- 9 - Alderson L., Fetell M.R., Sisti M., Hochberg F., Cohen M., Louis D.N.
Sentinel lesions of primary CNS lymphoma.
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1996 ; 60 : 102-105.
- 10 - Aledort L.M., Operskalski E.A., Dietrich S.L., Koerper M.A., Gjerset G.F., Lusher J.M., Lian E.C.Y., Mosley J.W.
and the Transfusion Safety Group.
Low CD 4+ counts in a study of transfusion safety.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 441-442.
- 11 - Allen J.C., Rosen G., Mehta B.M., Horten B.
Leukoencephalopathy following High-Dose Iv methotrexate chemotherapy with leucovorin rescue.
Cancer treatment reports 1980 ; 64 (12) : 1261-1273.
- 12 - Alliot C., Barrios M., Brunel M.
Syndrome sarcoidose-lymphome avec poussées alternantes des deux pathologies.
Annales de médecine interne 2000 ; 151 (3) : 232-233.
- 13 - Alvarnas J.C., Long G.D., Negrin R.S., Hu W.W., Horning S.J., Tierney D.K., Blune B., Chao N.J.
Autologous blood or bone marrow transplantation (BBMT) for patients with non hodgkin lymphoma (NHL) involving the central nervous system.
Blood 1995 ; 86 (S 20) :208 a (abstr. 820).
- 14 - Ann-li C., Kun-Huei Y., Wu-Ching U., Ruey-Long H., Mei-Ying L., Chiu-Hwa W.
Systemic chemotherapy alone for patients with non-acquired immunodeficiency Syndrome-related central nervous system lymphoma.
Cancer 1998 ;82 :1946-1951.

- 15 - Anonyme.
Cancer and magnetic field.
The Lancet 1992 ; 340 : 1218-1219.
- 16 - Anonyme.
Cultiver des neurones : une recette de cuisine enfantine !.
Médecine Sciences 2000 ; 16 (11) : 1272.
- 17 - Aozasa K., Saeki K., Horiuchi K., Yoshimine T., Ikeda H., Nakao K., Hayakawa T.
Primary lymphoma of the brain developing in a boy after a 5-year history of encephalitis : polymerase chain reaction and in situ hybridization analyses fo Epstein-Barr virus.
Human Pathology 1993 ; 24 (7) : 802-805.
- 18 - Arafat T., Hentschel P., Madajewicz S., Manzione J., Chowhan N., Raphael D., Roche P., Afif I., Roque C., Allen M., Shady M.
Toxicity related to intraarterial infusion of cisplatin and etoposide in patients with brain tumors.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 42 : 73-77.
- 19 - Arvieux J., Darnige L., Sarrot- Reynauld F.
Les nouvelles cibles des anticorps « antiphospholipides ».
Revue de Médecine Interne 1997 ; 18 (4) : 292-302.
- 20 - Attout H., Rahmeh F., Lehuède G., Girardel M., Ziegler F.
Leucoencéphalopathie multifocale progressive et leucémie lymphoïde chronique.
Revue de médecine interne 2000 ; 21 (8) : 698-700.
- 21 - Attout H., Rahmeh F., Ziegler F.
Lymphome du sinus caverneux mimant un syndrome de Tolossa-Hunt.
Revue de Médecine Interne 2000 ; 21 (9) : 795-8.
- 22 - Aupérin A., Arriagada R., Pignon J.P., Le Pécoux C., Gregor A., Stephens R.J., Kristjansen P.E.G., Johnson B.E., Ueoka H., Wagner H., Aisner J. for the prophylactic cranial irradiation overview collaborative group.
Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.
New England Journal of Medecine 1999 ; 341 (7) : 476-484.
- 23 - Bach M.A., Bach J.F.
neuro-immunologie page 935.
In : Traité d'immunologie. (1^{ère} édition). Bach J.F.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 1993 ; 1 volume ; 1205 pages.
- 24 - Badelon I., Chaîne G.
Les manifestations ophtalmologiques de la sarcoïdose.
Annales de Médecine Interne 2001 ; 152 (2) : 108-112.
- 25 - Balis F.M., Lester C.M., Chrousos G.P., Heideman R.L., Poplack D.G.
Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids : possible relationship to the prevention of meningeal leukemia.
Journal of Clinical Oncology 1987 ; 5 (2) ; 202-207.
- 26 - Balko M.G, Blisard K.S., Samaha F.J.
Oligodendroglial gliomatosis cerebri.
Human pathology 1992 ; 23 (6) : 706-707.
- 27 - Balmaceda C., Gaynor J.J., Sun M., Torres Gluck J., DeAngelis L.
Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma : recognition,significance,and implications.
Annales of neurology 1995 ; 38 : 202-209.
- 28 - Bashir R., Freedman A., Harris N., Bain K., Nadler L., Hochberg F.
Immunophenotypic profile of CNS lymphoma : a review of eighteen cases.
Journal of neuro-oncology 1989 ; 7 : 249-254.
- 29 - Bashir R., Chamberlain M., Ruby E., Hochberg F.H.
T-cell infiltration of primary CNS lymphoma.
Neurology 1996 ; 46 : 440-444.

- 30 - Bashir R.M.
in Nasir S., De Angelis L.M.
Update on the management of primary CNS lymphoma.
Oncology 2000 ; 14 (2) : 228-244.
- 31 - Bataille B.
Lymphomes cérébraux primitifs. Généralités.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 355-356.
- 32 - Bataille B.
Lymphomes cérébraux primitifs. Présentation clinique.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 361-362.
- 33 - Bataille B.
Les moyens du diagnostic anatomopathologique des lymphomes cérébraux primitifs.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 369.
- 34 - Bataille B.
Lymphomes cérébraux primitifs. Le bilan d'extension.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 370.
- 35 - Bataille B.
Etude du liquide cérébro-spinal et lymphome cérébral primitif.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 371.
- 36 - Bataille B.
Traitement des lymphomes cérébraux primitifs. Principes généraux et résultats.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 372-375.
- 37 - Bataille B., Page P.
Facteurs pronostiques et lymphomes cérébraux primitifs.
Neurochirurgie, 1997, 43, n°6, 385-387.
- 38 - Bataille B.
Conclusion.
Neurochirurgie, 1997, 43, n°6, 388.
- 39 - Bataille B., Delwail V., Menet E., Vandermarcq P., Ingrand P., Wagner M., Guy G., Lapiere F.
Primary intra cerebral malignant lymphoma : report of 248 cases.
J. Neurosurgery 2000 ; 92 : 261-266.
- 40 - Bataille R., Klein B.
Cytokines et proliférations lymphoplasmocytaires : rôle essentiel de l'interleukine 6.
Revue du praticien 1993 ; 43 (3) : 275-278.
- 41 - Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R., Williams G.A., Topping T.M., Anderson T.
Treatment of intra ocular lymphoma with high-dose ara-C.
Cancer 1986 ; 57 (7) : 1273-1275.
- 42 - Bayliss K.M., Kuech B.D., Hanson C.A., Matthaeus W.G., Almagro U.A.
Richter's Syndrome presenting as Primary Central Nervous System Lymphoma.
Am. J. Clin. Pathol. 1990 ; 93 : 117-123.
- 43 - Belaich S.
La maladie de Lyme.
La Presse Médicale 1995 ; 24 (2) : 81-87.
- 44 - Bélec L., Wingertsmann L., Chrétien F., Mohamed A.S., Minarovits J., Gray F.
Séquences de l'herpès virus humain de type 8 et du virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes non hodgkiniens primitifs du système nerveux central associés au SIDA.
Arch. Anat. Cytol. Path. 1997 ; 45 (2-3) : 159-163.

- 45 - Bernardeau C., Ackah-Miezan S., Leleu T., Brochot P., Eschard J.P., Etienne J.P.
Les lymphomes malins non hodgkiniens en rhumatologie : 12 cas.
La revue de Médecine Interne 1998 ; 19 (supplément 1) : 26s.
- 46 - Bessell E.M., Graus F., Punt J.A.G., Firth J.L., Hope T. D., Moloney A.J., Lopez-Guillermo A., Villa S.
Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS treated with BVAM or CHOD / BVAM chemotherapy before radiotherapy.
Journal of clinical oncology 1996 ; 14 (3) : 945-954.
- 47 - Bielefeld P., Muller G., Turcu A., Maillefert J. F., Lévêque L., Desgres J., Besancenot J. F.
Thromboses veineuses sous corticothérapie prolongée : rôle d'une hyperhomocystéinémie avec mutation de la MTHFR ?
La Revue de Médecine Interne 2000 ; 21 (Suppl. 4) : 553 s.
- 48 - Bignon Y.J., Clavelou P., Ramos F., Juvet A., Tommasi M., Tournilhac M., Dastugue B., Plagne R.
Detection of Epstein-Barr virus sequences in primary brain lymphoma without immunodeficiency.
Neurology 1991 ; 41 : 1152-53.
- 49 - Billé J., Billé-Turc F., Lehmann G., Gambarelli D., Padovani R., Pelissier J.F.
Un cas anatomo-clinique de démence au cours d'un lymphome endovasculaire à grandes cellules.
Revue Neurologique (Paris), 1995, 151, 10, 576-579.
- 50 - Biousse V., Bousser M.G.
Angéites su système nerveux central en dehors des maladies de système.
Revue de Médecine interne 1998 ; 19 (6) : 415-26.
- 51 - Bjornson C.R.R., Rietze R.L., Reynolds B.A., Magli M.C., Vescovi A.L.
Turning brain into blood : a haematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo.
Science 1999 ; 283 : 534-537.
- 52 - Black P.M.
Brain tumors.
New England Journal of Medicine 1991 ; 324 (21 et 22) : 1471-76 et 1555-64.
- 53 - Black P. ,Wen P.Y.
Clinical, imaging and laboratory diagnosis of brain tumors.
in : Brain tumors, édité par Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 191-214.
- 54 - Blay J.Y., Bouhour D., Carrie C., Bouffet E., Brunat-Mentigny M., Philip T., Biron P.
The C5R protocol : a regimen of high-dose chemotherapy and radiotherapy in primary cerebral non-hodgkin's lymphoma of patients with no known cause of immunosuppression.
Blood 1995 ; 86 (8) : 2922-2929.
- 55 - Blay J.Y., Conroy T., Chevreau C., Thyss A., Eghbali H., Bouadallah R., Coiffier B., Wagner J.P., Dramais-Marcel D., Baumelou E., Biron P.
Analysis of 226 primary cerebral lymphomas treated in 10 centers in France between 1978 and 1993.A retrospective study from the Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer.
Blood 1996 ; 86 (Suppl .) : 275a, Abst n°1086.
- 56 - Blay J.Y.
Les lymphomes malins non hodgkiniens cérébraux primitifs des patients non immunodéprimés.
Bulletin du cancer 1997 ; 84 (10) : 976-980.
- 57 - Blay J.Y., Conroy T., Chevreau C., Thyss A., Quesnel N., Eghbali H., Bouabdallah R., Coiffier B., Wagner J.P., Le Mevel A., Dramais- Marcel D., Baumelou E., Chauvin F., Biron P.
High-Dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas : analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series.
Journal of clinical oncology 1998 ;16 (3) : 864-871.
- 58 - Bleyer W.A.
Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiations : a new classification.
Cancer treatment reports 1981 ; 65 (Suppl. 11) : 89-98.

- 59 - Blumenthal B.T., DeAngelis L.M.
Aging and primary central nervous system neoplasms.
Neurologic clinics of North America 1998 ; 16 (3) : 671-686.
- 60 - Bogdahn U., Bogdahn S., Mertens H.G., Dommasch D., Wordarz R., Wunsch P.H., Kühl P., Richter E.
Primary non-hodgkin lymphoma of the CNS.
Acta neurologica Scandinavia 1986 ;73 :602-614.
- 61 - Boiardi A., Salmaggi A., Silvani A.
M-Bacod as first treatment for primary CNS lymphoma.
Neurology 1996 ; 46 : 286.
- 62 - Boiardi A., Silvani A., Pozzi A., Salmaggi A.
Radiotherapy at tumor recurrence in primary CNS lymphoma.
Neurology 1998 ; 50 : 1934-1935.
- 63 - Boitard C.
Maladies auto-immunes de l'œil. page 1033
In : Traité d'immunologie. (1^{ère} édition). Bach J.F.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 1993 ; 1 volume ; 1205 pages.
- 64 - Bonnet F., Dubuc J., Morlat P., Delbrel X., Doutre M.S., De Witte S., Bernard N., Lacoste D., Longy-Boursier M., Beylot J.
Sarcoïdose et comorbidité : étude rétrospective de 32 observations.
Revue de Médecine Interne 2001 ; 22 (7) : 619-623.
- 65 - Borsi J.D., Moe J. P.
A comparative study on the pharmacokinetics of methotrexate in a dose range of 0,5 g to 33,6g /m² in children with acute lymphoblastic leukemia.
Cancer 1987 ; 60 (1) : 5-13.
- 66 - Boudawara T., Makni S., Boudawara Z., Kharrat M., Daoud J., Frikha M., Ben Mansour H., Jlidi R.
Lymphome primitif cérébral : trois observations.
Semaine des Hopitaux de Paris 1999 ; 75 (7-8) : 218-221.
- 67 - Bourazza A., Ouhabi H., Boutaleb N., Rouimi A., N'Diaye M., Mosseddaq R.
Les complications neurologiques de la varicelle chez l'adulte.
Revue neurologique 1998 ; 154 (5) : 412-414.
- 68 - Bourg V., Foa C., Larguillier R., Gillet J.Y., Namer M., Magne N.
Présentation atypique d'une ménongite carcinomateuse lors d'une tumeur neuro endocrine du col utérin.
La Presse Médicale 2000 ; 29 (32) : 1763-1764.
- 69 - Brada M., Dearnaley D., Horwich A., Bloom H.J.G.
Management of primary cerebral lymphoma with initial chemotherapy : preliminary results and comparison with patients treated with radiotherapy alone.
Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys. 1990 ; 18 : 787-792.
- 70 - Brada M., Hji Yiannakis P., Hines F., Traish D., Ashley S.
Short intensive primary chemotherapy and radiotherapy in sporadic primary CNS lymphoma (P C L).
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1998 ; 40 (5) : 1157-1162.
- 71 - Brecher K., Hochberg F.H., Louis D.N., De La Monte S., Riskind P.
Case report of unusual leukoencephalopathy preceding primary CNS lymphoma.
J. of neurology, neurosurgery & psychiatry 1998 ; 65 (6) : 917-920.
- 72 - Bricaire F.
Le virus Epstein-Barr.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (5) : 372-375.
- 73 - Brochet C.
Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques.
La Revue du Praticien (Monographies) 1999 ; 49 (17) : 1861-1865.

- 74 - Bron A. et Christmann D.
Chapitre 17 Maladies infectieuses.
in Flament J. et Storck D. Oeil et pathologie générale.
Société française d'ophtalmologie et Masson, Paris, 1997.1 volume ; 822 pages.
- 75 - Brousset P., Delsol G.
Maladie de Hodgkin, le rôle du virus d'Epstein-Barr.
La Presse Médicale 1997 ; 26 (23) : 1104-1106.
- 76 - Burger P.C., Kamenar E., Clifford Schold S., Fay J.W., Phillips G.L., Herzig G.P.
Encephalopathy following high-dose BCNU therapy.
Cancer 1981 ; 48 (6) : 1318-1327.
- 77 - Cacoub P., Gatel A., Sbai A., Piette J.C., Godeau P.
Hyperhomocystéinémie, athérosclérose et thromboses artérielles et veineuses.
Annales de médecine interne 1996 ; 147 (5) : 352-360.
- 78 - Cacoub P., Hausfater P., Tazi Z.
Hyperhomocystéinémie : nouveau facteur de risque d'athérome, de thrombose artérielle et de thrombose veineuse.
Médecine thérapeutique 1999 ; 5 (9) : 738-742.
- 79 - Cain M.S., Burton G.V., Holcombe R.F.
Fatal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy and high-dose steroids.
The american journal of medical sciences 1998 ; 315 (3) : 202-207.
- 80 - Camilleri-Broët S., Martin A., Moreau A., Angonin R., Hénin D., Gontier M.F., Rousselet M.C., Caulet-Maugendre S., Cuillière P., Lefrancq T., Mokhtari K., Morcos M., Broët P., Kujas M., Hauw J.J., Desablens B. for the Groupe Oest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du sang (GOELAMS), and Raphaël M.
Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients.
American Journal of Clinical Pathology 1998 ; 110 (5) : 607-612.
- 81 - Canaple S., Rosa A., Deramond H., Desablens B., Legars D.
Données clinico-radiologiques de 48 cas de lymphomes cérébraux primitifs immunocompétents.
Revue neurologique 1996 ; 152 (8-9) : 528-535.
- 82 - Cantore G.P., Raco A., Artico M., Ciappetta P., Delfini R.
Primary chiasmatic lymphoma.
Clin Neurol Neurosurgery 1989 ; 91 : 71-74.
- 83 - Capet C., Jego A., Denis P., Noel D., Clerc I., Cornier A. C., Lefebvre H., Lévesque H., Chassagne P., Bercoff E., Doucet J.
L'altération cognitive au cours de l'hypothyroïdie est-elle réversible avec le traitement substitutif ?
Revue de Médecine Interne 2000 ; 21 (8) : 672-678.
- 84 - Caplan D.N., Louis D.N.
Case records of the Massachusetts General hospital. Case 30-1996.
New England journal of medicine 1996 ; 335 (13) : 952-958.
- 85 - Cassoux N., Lehoang P.
La rétinohoriorétinopathie de birdshot.
Annales de Médecine interne 2000 ; 151 (S1) : 1S45-1S47.
- 86 - Chamberlain M.C., Levin V.A.
Adjuvant chemotherapy for primary lymphoma of the central nervous system.
Archives of neurology 1990 ; 47 : 1113-1116.
- 87 - Chamberlain M.C., Levin V.A.
Primary central nervous system lymphoma : a role for adjuvant chemotherapy.
Journal of neuro-oncology 1992 ; 14 : 271-275.

- 88 - Chamberlain M.C.
Primary CNS lymphoma.
Neurology 1995 ; 45 : 1031-1032.
- 89 - Chamberlain M.C., Kormanik P., Glantz M.
Recurrent primary central nervous system lymphoma complicated by lymphomatous meningitis.
Oncology Reports 1998 ; 5 : 521-525.
- 90 - Chan J.K.C., Banks P.M., Cleary M.L., Delsol G., De Wolf-Peters C., Falini B., Gatter K.C., Grogan T.M., Harris N.L., Isaacson P.G., Jaffe E.S., Knowles D.M., Mason D.Y., Muller-Hermelink H.-K., Pileri S.A., Piris M.A., Ralfkiaer E., Stein H., Warnke R.A.
A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the international Lymphoma Study Group).
Histopathology 1994 ; 25 : 517-536.
- 91 - Chapelon-Abric C.
Les formes neurologiques de la sarcoïdose.
La Presse Médicale 2000 ; 29 (6) : 327-331.
- 92 - Chassagne-Clément C., Blay J.Y., Treilleux I., Sebban C., Bergeron C., Biron C., Philip T.
Épidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées.
Bulletin du cancer 1999 ; 86 (6) : 529-536.
- 93 - Chastagnier P.
Métabolisme cérébral du glucose chez les enfants guéris d'une leucémie aigue lymphoblastique.
Archives de Pédiatrie 2000 ; 7 (7) : 731.
- 94 - Chastel C., Mabin D.
Encephalopathies after levamisole therapy.
Neurology 1996 ; 46 : 288.
- 95 - Chauveheid M.-P., Sbai A.
Hydrocéphalie brutale chez un homme de 36 ans.
Médecine Thérapeutique 2001 ; 7 (1) : 88- 91.
- 96 - Cheng A.L., Yeh K.H., Uen W.C., Hung R.-L., Liu M.-Y., Wang C.-H.
Systemic chemotherapy alone for patients with Non-Acquired Immunodeficiency Syndrome-related central nervous system lymphoma.
Cancer 1998 ; 82(10) : 1946-1951.
- 97 - Cher L., Glass J., Harsh G.R., Hochberg F.H.
Therapy of primary CNS lymphoma with methotrexate-based chemotherapy and deferred radiotherapy : preliminary results.
Neurology 1996 ; 46 : 1757-1759.
- 98 - Cherifi H., Soubeyran P., Eghbali H., Constans J., Tchen N., Richaud T., Skopinski S., Morlat P., Beylot J., Hoerni B., Conri C.
lymphomes malins non hodgkiniens primitifs de l'os : 19 cas.
La revue de Médecine Interne 1998 ; 19 (supplément 1) : 26 s.
- 99 - Cheruku R., Tapazoglou E., Ensley J., Kish J.A., Cummings G.D., Al-Sarraf M.
The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high grade gliomas.
Cancer 1991 ; 68 (12) : 2621-2624.
- 100 - Ciftçi E., Erden I., Akyar S.
MR findings of primary central nervous system lymphoma in a child.
Acta radiologica 1998 ; 39 : 727-729.
- 101 - Clark W.C., Callihan T., Scharzenberg L., Fontanesi J.
Primary intracranial Hodgkin lymphoma without dural attachment. Case report.
Journal of neurosurgery 1992 ; 76 : 692-695.

- 102 - Cohen J.J., Vogel R., Shoshana M., Weitz R., Mor C., Stern S., Zaizov R.
Successful non neurotoxic therapy (without radiation) of a multifocal primary brain lymphoma with methotrexate, vincristine and BCNU protocol (DEMOB).
Cancer 1986 ; 57 (1) : 6-11.
- 103 - Coiffier B., Lepage E.
Prognosis of aggressive lymphomas : a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen.
Blood 1989 ; 74 (2) : 558-564.
- 104 - Cook M.A., Bareford D., Kumaratne D.S.
Non-Hodgkin's lymphoma : an unusual complication of idiopathic CD 4 + lymphopenia.
Hospital Medicine 1998 ; 59 (7) : 582.
- 105 - Corboy J.R., Garl P.J., Kleinschmidt-DeMasters B.K.
Human herpesvirus 8 DNA in CNS lymphomas from patients with and without AIDS.
Neurology 1998 ; 50 : 335-340.
- 106 - Cordonnier C., Dreyfus F.
Complications pulmonaires des hémopathies malignes. Chapitre 103. Pages 1239-1257.
- In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3^{ème} édition) / édité par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, Vernant J.P.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages
- 107 - Corn B.W., Trock B.J., Curran Jr. W.J.
Management of primary central nervous system lymphoma for the patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Cancer 1995 ; 76 (2) : 163-166.
- 108 - Corn B.W., Marcus S.M., Topham A., Hauck W., Curran W.J.
Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000 ?
Cancer 1997 ; 79 (12) : 2409-2413.
- 109 - Corn B.W., Dolinkas C., Scott C., Donahue B., Schultz C., Nelson D.F., Fisher B.
Strong correlation between imaging response and survival among patients with primary central nervous system lymphoma : a secondary analysis of RTOG studies 83-15 and 88-06.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2000 ; 47 (2) : 299-303.
- 110 - Corry J., Smith J.G., Wirth A., Quong G., Hoe Liew K.
Primary central nervous system lymphoma : Age and performance status are more important than treatment modality.
Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1998 ; 4 (3) : 615-620.
- 111 - Cosset J.M., Henry-Amar M.
Maladie de hodgkin, les complications à long terme de la radiothérapie.
La Presse Médicale 1997 ; 26 (23) : 1107-1112.
- 112 - Costello R.T., Gastaut J.A., Olive D.
Mécanismes d'échappement tumoral à la réponse immunitaire.
Revue de médecine interne 1999 ; 20 (7) : 579-588.
- 113 - Coté T.R., Manns A., Hardy C.R., Yellin F.J., Hartge P. and the AIDS / Cancer study group.
Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome.
Journal of the national cancer institute 1996 ; 88 (10) : 675-679.
- 114 - Coutant G., Algayres J.P., Bili H., Daly J.P.
Lymphopénie CD 4, syndrome de Gougerot-Sjögren et lupus érythémateux disséminé.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (7) : 503-504.
- 115 - Créange A., Felten D., Kiesel I., Renard J.L., Vespignani H., Béquet D.
Leucoencéphalopathie subaiguë du rhombencéphale après radiothérapie hypophysaire.
Revue Neurologique (Paris) 1994 ; 150 (10) : 704-708.

- 116 - Crossen J.R., Goldman D.L., Dahlborg S.A., Neuwelt E.A.
Neuropsychological assessment outcomes of nonacquired immunodeficiency syndrome patients with primary central nervous system lymphoma before and after blood-brain barrier disruption chemotherapy.
Neurosurgery 1992 ; 30 (1) : 23-29.
- 117 - Cuny E., Loiseau H., Cohadon F.
Lymphomes primitifs du système nerveux central. Role diagnostique et pronostique des rémissions cortico-induites.
Neurochirurgie 1998 ; 44 (1) : 19-24.
- 118 - Daban A., Bataille B.
Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes primitifs de l'encéphale.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 376-379.
- 119 - Daibata M., Kubonishi I., Eguchi T., Yano S., Ohtsuki Y., Miyoshi I.
The establishment of Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-Positive (SP-50B) and Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen-Negative (SP 53) cell lines with t (11 ; 14) (q13 ; q32) chromosome abnormality from an intermediate Lymphocytic Lymphoma.
Cancer 1989 ; 64 (6) : 1248-1253.
- 120 -Dahlborg S.A., Henner W.D., Crossen J.R., Tableman M., Petrillo A., Braziel R., Neuwelt E.A.
Non- AIDS primary CNS lymphoma : first example of a durable response in a primary brain tumor using enhanced chemotherapy delivery without cognitive loss and without radiotherapy.
Cancer Journal from scientific American 1996 ; 2 : 166-174.
- 121 - Damek D.et Hochberg F.
The Pech /Peterson /Cairncross Article Reviewed.
Oncology 1998 ; 12 (4) : 547-548.
- 122 -Das A., Hochberg F.H.
M-Bacod as first treatment for primary CNS lymphoma. Reponse des auteurs
Neurology 1996 ; 46 : 286-288.
- 123 - Davi F., Macintyre E.
Mécanismes cellulaires et moléculaires des lymphomes non hodgkiniens.
Médecine thérapeutique 2000 ; 6 (5) : 366-371.
- 124 - Davis D.L., Hoel D., Fox J., Lopez A.
Epidemiology : international trends in cancer mortality in France, West Germany, Italy, Japan, England and Wales, and the U.S.A.
Lancet 1990 ; 336 : 474-481.
- 125 - De Angelis L., Delattre J.Y., Posner J.B.
Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases.
Neurology 1989 ; 39 : 789-796.
- 126 -De Angelis L.M., Yahalom J., Heinemann M.H., Cirrincione C., Thaler H.T., Krol G.
Primary CNS lymphoma : combined treatment with chemotherapy and radiotherapy.
Neurology 1990 ; 40 : 80-86.
- 127 -De Angelis L.
Primary central nervous system lymphoma : a new clinical challenge.
Neurology 1991 ; 41 : 619-621.
- 128 - De Angelis L.M., Yahalom J., Thaler H.T. , Kher U.
Combined modality therapy for primary CNS lymphoma.
J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 (4) : 635-43.
- 129 - De Angelis L.M., Wong E., Rosenblum M., Furneaux H.
Epstein-Barr virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and non-AIDS primary central nervous system lymphoma.
Cancer 1992 ; 70 (6) : 1607-1611.

- 130 - De Angelis L.M., Yahalom J.
Primary central nervous system lymphoma.
In: Cancer : Principles and practices of oncology, edited by V. De Vita, S. Hellmannan, S. A. Rosenberg .
Philadelphia, New York : Lippincott- Raven, 1997 (5 th edition). 1 volume. 3125 pages.
- 131 - De Angelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C., Fisher B., Schultz C.J.
Combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) : RTOG 93-10.
Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999 ; 18 : 140 a.
- 132 - De Angelis L.M.
Primary central nervous system lymphoma.
Current opinion in neurology 1999 ; 12 : 687-691.
- 133 - De Angelis L.M.
Primary CNS lymphoma : treatment with combined chemotherapy and radiotherapy.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 43 : 24 9-257.
- 134 - De Angelis L.M.
Brain tumors.
The New England Journal of Medicine 2001 ; 344 (2) : 114-123.
- 135 - De Jaureguiberry J.P., Jaubert D., Galzin M., Pierre C.
Localisations épidurales révélatrices de lymphomes non hodgkiniens.
Revue de médecine interne 1998 ; 19 (Supplement 1) : 27s.
- 136 - De Thé G.
Virus Epstein-Barr et maladies associées.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (5) : 357-366.
- 137 - De Waal R., Algra P.R., Heimans J.J., Wolbers J.G., Scheltens P.
Methotrexate induced brain necrosis and severe leukoencephalopathy due to disconnection of an ommaya device.
Journal of neuro-oncology 1993 ; 15 : 269-273.
- 138 - Deibener J., De Chillou C., Angioi K., Maalouf T., Kaminsky P.
Cardiomyopathie dilatée et panuvéite bilatérale révélant une maladie de Lyme. Revue générale à propos d'un cas.
Revue de Médecine Interne 2001 ; 22 (1) : 65-69.
- 139 - Delattre J.Y., Al Sabagh M., Bataini J.P., Poisson M.
Nécrose cérébrale découverte 13 ans après irradiation pour ostéosarcome de la voûte du crâne.
Revue Neurologique (Paris) 1990 ; 146 (5) : 364-67.
- 140 - Delattre J.Y., Ameri A., Albuquerque L., Poisson M.
Complications cérébrales tardives de la radiothérapie.
Annales de Médecine interne 1994 ; 145 (2) : 125-132.
- 141 - Delattre J.Y., Poisson M.
Syndromes démentiels post-radiques et post-radio-chimiothérapie, chapitre 38, pages 357-363.
In : Maladies d'Alzheimer et autres démences. (1 ere edition) / édité par Signoret J.L. et Hauw J.J.
Paris : Médecine Sciences Flammarion ;1991 ; 1 volume ; 511 pages.
- 142 - Delattre J.Y., Salama J., Dumas J.L., Gray F.
Atteinte cérébrale multifocale d'aggravation progressive chez une femme de 70 ans.
Revue Neurologique (Paris) 1996 ; 152 (11) : 711-717.
- 143 - Delwail V., Bataille B.
La chimiothérapie des lymphomes cérébraux primitifs.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 380-384.
- 144 - Demuth K., Drunat S., Paul J.L., Moatti N.
Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.
Médecine / Sciences 2000 ; 16 (10) : 1081-1090.

- 145 - Derouesné C., Poitreneau J., Hugonot L., Kalafat M., Dubois B., Laurent B.
Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien.
La Presse Médicale 1999 ; 28 (21) : 1141-1148.
- 146 - Desablens B., Gardembas M., Le Mevel A., Sensebe L., Haie-Meder C., Colombat C., Le Prise P.Y., Delwail V., Cahn J.Y., Dutel J.L., Maisonneuve H., Harousseau J.L., Casassus P., Garidi R.
Seven- year results of 104 HIV- negative primary CNS lymphomas Treated by the POF LCP 88 trial. (abstract 2257).
Blood 1996 ; 88 S : 567 a.
- 147 - Desablens B., Gardenbas M., Berthou C. , Le Mevel A., Colombat P., Le Prise P.Y., Brière J., Delwail V., Dhermain F.
Second meeting of the European Haematology Association [abstract 398] . Paris, May 29-june 1 1996.
Br J. haematol. 1996 ; 93 (suppl.) : 103.
- 148 - Désiré L., Goureau O., Guillonneau X., Jeanny J.C.
Des cellules souches dans la rétine de mammifères adultes.
Médecine Sciences 2000 ; 16 (8-9) : 998-999.
- 149 - Devlin T., Moll S., Hulette C., Morgenlander J.C.
Intravascular Malignant Lymphomatosis with neurologic presentation : factors facilitating antemortem diagnosis.
Southern Medical Journal 1998 ; 91 (7) : 672-676.
- 150 - Diaz-Arrastia R., Younger D.S., Hair L., Inghirami G., Hays A.P., Knowles D.M., Odel J.G., Fetell M.R., Lovelace R.E., Rowland L.P.
Neurolymphomatosis : a clinicopathologic syndrome re-emerges.
Neurology 1992 ; 42 : 1136-1141.
- 151 - Donahue B.R., Sullivan J.W., Cooper J.S.
Additional experience with empiric radiotherapy for presumed Human Immunodeficiency Virus-Associated Primary Central Nervous System Lymphoma.
Cancer 1995 ; 76 (2) : 328-332.
- 152 - Doolittle N.D., Petrillo A., Bell S., Cummings P., Eriksen S.
Blood-brain barrier disruption for the treatment of malignant brain tumors : the national program.
Journal of neurosciences nursing 1998 ; 30 (2) : 81-90.
- 153 - Doolittle N.D., Miner M.E., Hall W.A., Siegal T., Jerome Hanson E., Osztie E., Mac Allister L.D., Bubalo J.S., Kraemer D.F., Fortin D., Nixon R., Muldoon L.L., Neuwelt E.A.
Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors.
Cancer 2000 ; 88 (3) : 637-647.
- 154 - Dooms C., Hecht S., Brant-Zawadzki M., Berthiaume Y., Norman D., Newton T.H.
Brain Radiation Lesions : MR imaging.
Radiology 1986 ; 158 (1) : 149-145.
- 155 - Doorly T.P., Farrell M.A., Phillips J.
Primary intracerebral Hodgkin's Lymphoma.
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1987 ; 50 : 1048-1050.
- 156 - Dousset V., Tison F., Vital A., Henry P.
Leucodystrophie orthochromatique d'évolution rapide chez l'adulte.
Revue Neurologique (Paris) 1998 ; 154 (5) : 415-418.
- 157 - Dubas F., Berger F.
Encéphalites paranéoplasiques.
In : Complications neurologiques en médecine interne.(1 ere édition). Edité par Uldry P.A., Regli F., Berger J.P.
Fribourg : Masson ; 1991 ; 1 Volume ; 240 pages.
- 158 - Ducrocq X., Petit J., Taillandier L., Dorvaux V., Anxionnat R., Plénat F., Vespignani H.
Syndrome opsoclonus – myoclonus paranéoplasique révélateur d'un lymphome T.
La Presse Médicale 1999 ; 28 (7) : 330-3.

- 159 - Duncan R.A., Von Reyn C. F., Alliegro G. M., Toosi Z., Sugar A. M., Levitz S.M.
Idiopathic CD 4 + T- Lymphocytopenia - four patients with opportunistic infections and no evidence of HIV infection.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 393-398.
- 160 - Durandy A.
Perspectives thérapeutiques des syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (5) : 379-384.
- 161 - Eby N.L., Grufferman S., Flannely C.M., Schold S.C., Vogel F.S., Burger P.C.
Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US.
Cancer 1988 ; 62 (11) : 2461-2465.
- 162 - Eglitis M.A., Mezey E.
Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice.
Proc. Natl. Acad. Sciences USA 1997, 94 : 4080-4085.
- 163 - Ellie E., Vital A., Steck A.J., Julien J., Henry P., Vital C.
High-grade B-cell cerebral lymphoma in a patient with anti-myelin-associated glycoprotein Ig M paraproteinemic neuropathy.
Neurology 1995 ; 45 : 378-381.
- 164 - Emmerich J.
Thrombose et cancer. Données épidémiologiques.
Annales de Médecine Interne 2000 ; 151 (2) : 155.
- 165 - Epstein L.G.
Does human herpesvirus 8 have a pathogenetic role in primary CNS lymphoma ?
Neurology 1998 ; 50 : 322-323.
- 166 - Erwin T., Canellos G.P.
Successful treatment of recurrent primary central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate.
Cancer 1980 ; 45 : 1556-1557.
- 167 - Espié M., Extra J.M., Marty M.
Pharmacologie anticancéreuse. Concepts pharmacologiques généraux.
In : Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. (2^{ème} édition) / édité par M. Schorderet.
Paris : Frison-Roche ; 1992 ; 1 volume ; 932 pages.
- 168 - Espié M., Extra J.M., Marty M.
Pharmacologie anticancéreuse. Médicaments anti cancéreux.
In : Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. (2^{ème} édition) / édité par M. Schorderet.
Paris : Frison-Roche ; 1992 ; 1 volume ; 932 pages.
- 169 - Fabre M., Maurent K., Colombe B., Roge A., Berger F., Romanet J.P., Pasquier B., Massot C.
Une rétine où les neurones s'emmêlent.
Revue de médecine interne 1999 ; 20 (S2) : 322-324.
- 170 - Fajnkuchen F., Badelon I., Battesti J.P., Valeyre D., Chaine G.
Vascularite rétinienne au cours de la sarcoïdose.
La Presse Médicale 2000 ; 29 (33) : 1801-1806.
- 171 - Farcet J.P., Reyes F.
Physiopathologie et nosologie des syndromes immunoprolifératifs. Pages 863-877.
- In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3^{ème} édition) / édité par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, Vernant J.P.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages.
- 172 - Fauci A.S.
CD 4 + T lymphocytopenia without HIV infection- no lights, no camera, just facts.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 429-431.

- 173 - Fayet G., Bertout-Lemercier C., Gugenheim M., Auffray E., Jardel-Bouissiere J., Lacroix C., Cuillière P., Lhuillier De Cordoze M., Fève J.R.
Gliomatose leptoméningée, deux cas clinico-pathologiques.
Revue Neurologique (Paris) 1994 ; 150 (10) : 700-703.
- 174 - Ferreri A.J.M., Reni M., Villa E.
Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients.
Cancer treatment reviews 1995 ; 21 : 415-446.
- 175 - Ferreri A.J.M., Reni M., Zoldan M.C., Terreni M.R., Villa E.
Importance of complete staging in non-hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion.
Cancer 1996 ; 77 (5) : 827-33.
- 176 - Fieschi C., Rasura M., Anzini A., Beccia M.
Central nervous system vasculitis.
Journal of Neurological Sciences 1998 ; 153 : 159-171.
- 177 - Filley C.M.
Toxic leukoencephalopathy.
Clinical Neuropharmacology 1999 ; 22 (5) : 249-260.
- 178 - Fine H.A., Mayer R.J.
Primary central nervous system lymphoma.
Annals of Internal Medicine 1993 ; 119 (11) : 1093-1104.
- 179 - Fine H.A.
Treatment of primary central nervous system lymphoma : still more questions than answers.
Blood 1995 ; 86 (8) : 2873-2874.
- 180 - Fishburne B.C., Wilson D.J., Rosenbaum J.T., Neuwelt E.A.
Intravitreal Methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma.
Archives of ophtalmology 1997 ; 115 : 1152-1156.
- 181 - Flowers A., Levin V.A.
Chemotherapy for brain tumors.
in : Brain tumors, edited by Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 349- 360.
- 182 - Forsyth P.A., Yahalom J., DeAngelis L.M.
Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS.
Neurology 1994 ; 44 : 1473-1479.
- 183 - Freilich R.J., Delattre J.Y., Monjour A., DeAngelis L.
Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients.
Neurology 1996 ; 46 : 435-439.
- 184 - Frick J.C., Hansen R.M., Anderson T., Ritch P.S.
Successful high dose cytarabine treatment of parenchymal involvement for malignant lymphoma.
Arch intern med 1986 ; 146 : 791-792.
- 185 - Gabbai A.A., Hochberg F.H., Linggood R.M., Bashir R., Hotleman K.
High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Report of 13 cases.
J. Neurosurg. 1989 ; 70 : 190-194.
- 186 - Gage F.H.
Mammalian neural stem cells.
Science 2000 ; 287 : 1433- 1438.
- 187 - Gaudin P., Rozand Y., Fauconnier J., Phelip X.
Les manifestations rhumatologiques révélatrices de maladie de Hodgkin et de lymphomes malins non hodgkiniens.
Revue du rhumatisme et des maladies ostéo articulaires 1995 ; 62 (5) : 385-395.

- 188 - Gaulard P.
Lymphomes non hodgkiniens. Aspects anatomocliniques.
Revue de médecine interne 1998 ; 19 (Supplement 1) : 14-17.
- 189 - Gautier C., Vignolly B., Taïeb A.
Lymphocytome cutané bénin de l'aréole mamelonnaire et Erythema chronicum migrans : une association pathognomonique de borréliose.
Archives de Pédiatrie 1995 ; 2 (4) : 343-346.
- 190 - Girinsky T., Cosset J.M., Malaise E.P.
Intérêt des multiples doses quotidiennes en radiothérapie : l'hyperfractionnement.
La Revue du Praticien Monographies 1990 ; 40 (8) : 735-737.
- 191 - Glantz M.J., Burger P.C., Friedman A.H., Radtke R.A., Massey E.W., Schold S.C.
Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparine and warfarin.
Neurology 1994 ; 44 : 2020-2027.
- 192 - Glass J., Gruber M.L., Cher L., Hochberg F.H.
Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma : long-term outcome.
J. Neurosurg. 1994 ; 81 : 188-195.
- 193 - Glass J., Shustik C., Hochberg F. H., Cher L., Gruber M. L.
Therapy of primary central nervous system lymphoma with pre-irradiation methotrexate, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone (MCHOD).
Journal of neuro-oncology 1996 ; 30 : 257-265.
- 194 - Gonzales D.G., Schuster-Uitterhoeve L. J.
Primary non-hodgkin's lymphoma of the central nervous system.
Cancer 1983 ; 51 (11) : 2048-52.
- 195 - Greenberg H.S.
Comments on Mac Allister L. D., Doolittle N.D., Guastadisegni P. E., Kraemer D. F., Lacy C. A., Crossen J. R., Neuwelt E. A.
Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma.
Neurosurgery 2000 ; 46 (1) : 51-61.
- 196 - Grisold W., Drlicek M., Jellinger K.
Neurolymphomatosis. Letter.
Neurology 1993 ; 43 : 1628.
- 197 - Grossman S.A., Celano P.
Neoplastic Meningitis.
New England Journal of Medicine 2001 ; 344 (7) : 494.
- 198 - Guérin J., Maire J.P., Boulard G., San Galli F.
Présentation clinique et pronostic des tumeurs cérébrales.
La Revue du Praticien 1996 ; 46 (4) : 420-425.
- 199 - Guha-Thakurta N., Damek D., Pollack C., Hochberg F. H.
Intra venous Methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma : response to therapy and quality of life of patients.
Journal of Neuro-Oncology 1999 ; 43 : 259-268.
- 200 - Guillemot F.
Signaux extracellulaires et programmes transcriptionnels contrôlant la neurogenèse.
Médecine Sciences 2000 ; 16 (2) : 159-163.
- 201 - Guilloton L., Drouet A., Bernard P., Berbineau A., Berger F., Kopp N., Ribot C.
Lymphome intra vasculaire a tropisme cérébral au cours d'un syndrome de lymphocytopenie T CD 4+ idiopathique.
La Presse Médicale 1999 : 28 (28) : 1513-1515.

- 202 - Haddy T.B., Adde M.A., Mac Calla J., Domanski M.J., Datiles III M., Meehan S.C., Pikus A., Shad A.T., Valdez I., Lopez Vivino L., Magrath I.T.
Late effects in long term survivors of high-grade non-Hodgkin's lymphomas.
Journal of clinical oncology 1998 ; 16 (6) : 2070-2079.
- 203 - Haim N., Epelbaum R., Ben-Shahar M., Yarnitsky D., Simri W., Robinson E.
Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas.
Cancer 1994 ; 73 (10) : 2515-2519.
- 204 - Haioun C., Reyes F.
Lymphomes malins non hodgkiniens. Généralités. Pages 894-897.
- In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3ème édition) / edité par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.P. Vernant.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages.
- 205 - Haioun C., Reyes F.
Lymphomes malins à présentation ganglionnaire. Pages 897-910.
- In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3ème édition) / edité par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.P. Vernant.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages.
- 206 - Haioun C., Dreyfus F., Bagot M., Touraine R., Reyes F.
Lymphomes non hodgkiniens à présentation extranodale. Pages 910- 924.
In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3ème édition) / edité par J. Breton-Gorius, F.Reyes, H. Rochant, J. Rosa, J.P. Vernant.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages.
- 207 - Hanamura I., Wakita A., Harada S., Tsuboi K., Komatsu H., Banno S., Iwaki O., Takeuchi G., Nitta M , Ueda R.
Idiopathic CD 4 + T-lymphocytopenia in a Non-Hodgkin's lymphoma patient.
Internal Medicine 1997, 36 (9) : 643-646.
- 208 - Hao D., Di Francesco L.M., Brasher P.M.A., De Metz C., Fulton D.S., De Angelis L.M., Forsyth P.A.J.
Is primary CNS lymphoma really becoming more common ? A population-based study of incidence, clinicopathological features and outcomes in Alberta from 1975 to 1996.
Annals of oncology 1999 ; 10 : 65-70.
- 209 - Harris N.L., Jaffe E.S., Harald S, Banks P.M., Chan J.K.C., Cleary M.L., Delsol G., De Wolf-Peeters C., Falini B., Gatter K.C., Grogan T.M., Isaacson P.G., Knowles D.M., Mason D.Y., Muller-Hermelink H.K., Pileri S.A., Piris M.A., Ralfkiaer E., Warnke R.A.
A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : A Proposal from the International Lymphoma Study Group.
Blood 1994 ; 84 (5) : 1361-1392.
- 210 - Hausfater P., Rosenthal E., Cacoub P.
Lymphoproliferative diseases and hepatitis C virus infection.
Annales de Médecine Interne 2000 ; 151 (1) : 53-57.
- 211 - Heinzlef O., Poisson M., Delattre J.Y.
Régression spontanée d'un lymphome cérébral primitif.
Revue neurologique (Paris) 1996 ; 151 (2) : : 135 -138.
- 212 - Hemmati-Brivanlou A.
La morphogenèse du système nerveux chez les vertébrés.
Médecine Sciences 2000 ; 16 (2) : 150-158.
- 213 - Henry J.M., Heffner R.R., Dillard S.H., Earle K.M., Davis R.L.
Primary malignant lymphomas of the central nervous system.
Cancer 1974 ; 34 (4) : 1293-1302.
- 214 - Henson J.W., Yang J., Batchelor T.
Intraocular methotrexate level after High-Dose intravenous infusion.
Journal of clinical oncology 1999 ; 17 (4) :1329.

- 215 - Herbst K.D., Corder M.P., Justile G.R.
Successful therapy with methotrexate of a multicentric mixed lymphoma of the central nervous system.
Cancer 1976 ; 38 (4) : 1476-1478.
- 216 - Herman T.S., Hammond N., Jones S.E., Butler J.J., Byrne G.E., Mac Kelvey E. M.
Involvement of the central nervous system by non-hodgkin's lymphoma. The Southwest Oncology Group Experience.
Cancer 1979 ; 43 (1) : 390-397.
- 217 - Herrlinger U., Schabet M., Clemens M., Kortmann R.-D. , Petersen D., Will B.E., Meyermann R., Dichgans J.
Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma.
Acta neurologica scandinavia 1998 : 97 : 257-264.
- 218 - Herrlinger U., Schabet M. , Bitzer M., Petersen D. , Krauseneck P.
Primary central nervous system lymphoma : from clinical presentation to diagnosis.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 43 : 219-226.
- 219 - Herrlinger U., Brugger W., Bamberg M., Küker W., Dichgans J., Weller M.
PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma.
Neurology 2000 ; 54 : 1707-1708.
- 220 - Herson D., Foncin J.F., Rouques C., Fauchon F.
Lymphome primitif du système nerveux périphérique et central.
Revue Neurologique (Paris) 1984 ; 140 (4) : 284-287.
- 221 - Hildebrand J., Dewitte O., Dietrich P.Y., De Tribolet N.
Management of malignant brain tumors.
European Neurology 1997 ; 38 : 238-253.
- 222 - Hiraga S., Arita N., Ohnishi T., Kohmura E., Yamamoto K., Oku Y., Taki T., Sato M., Aozasa K., Yoshimine T.
Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas.
J. Neurosurgery 1999 ; 91 : 221-230.
- 223 - Hiji Yiannakis P., Traish D., Hines F., Ashley S., Brada M.
Phase 2 study of combined modality therapy in Primary CNS Lymphoma (PCL).
British Journal of Cancer 1995 ; 27 : 21.
- 224 - Ho D.D., Cao Y., Zhu T., Farthing C., Wang N., Gu G., Schooley R.T., Daar E.S.
Idiopathic CD 4 + T- Lymphocytopenia - immunodeficiency without evidence of HIV infection.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 380-385.
- 225 - Hoang-Xuan T., Bodaghi B., Toubi M., Delmer A., Schwartz L., D'Hermies F.
Scleritis and Mucosal-associated Lymphoid Tissue Lymphoma. A new masquerade syndrome.
Ophthalmology 1996 ; 103 : 631-635.
- 226 - Hoang-Xuan K., Delattre J.Y.
Chimiothérapie des tumeurs cérébrales malignes primitives de l'adulte.
La Revue du Praticien 1996 ; 46 (4) : 450-456.
- 227 - Hoang-Xuan K., Chinot O., Frenay M., Taillandier L., Hildebrand J., Monjour A., Van Der Bendt M., Sahmound T., Poisson M., Delattre J.Y.
Chemotherapy alone as initial treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in older patients (abstracts).
Neurology 1997 ; 48 ; A 17.
- 228 - Hochberg F.H., Miller G., Schooley R.T., Hirsch M.S., Feorino P., Henle W.
Central-nervous system lymphoma related to Epstein-Barr Virus.
The New England journal of Medicine 1983 ; 309 (13) : 745-8.
- 229 - Hochberg F.H., Miller D.C.
Primary central nervous system lymphoma.
J. Neurosurgery 1988 ; 68 : 835-853.

- 230 - Hoffman D.L., Howard J.R., Sarma R., Riggs J.E.
Encephalopathy, myelopathy, optic neuropathy and anosmia associated with intra venous cytosine arabinoside.
Clinical Neuropharmacology 1993 ; 16 (3) : 258-262.
- 231 - Hough R.E., Smith C.M. L., Nakielny R.A., Robinson M.H., Jacobowski J., Lorigan P.C., Hancock B.W.
Primary intracerebral lymphoma : a clinicopathological study of 28 patients.
International journal of oncology 1999 ; 14 (4) : 647-652.
- 232 - Hulin C., Baumann P., Fleck E., Guerci A., Bey P., George J.L., Lederlin P.
Les lymphomes non hodgkiniens orbitaires : aspects cliniques et thérapeutiques.
Revue de Médecine interne 1998 ; 19 (Suppl 1) : 27 s.
- 233 - Israel Z., Lossos A., Barak V., Soffer D., Siegal T.
Multifocal demyelinating leukoencephalopathy associated with 5-fluorouracil and levamisole.
Acta oncologica 2000 ; 39 (1) : 117-120.
- 234 - Jacob N., Cacoub P., Hausfater P., Tazi Z., Hamidou S., Godeau P., Foglietti M.J., Piette J.C.
Hyperhomocystéinémie et thromboses artérielles ou veineuses, étude rétrospective de 75 observations.
La Presse Médicale 2000 ; 29 (6) : 287-293.
- 235 - Jarnier D., Seriès C.
Les neurosarcoïdoses. Revue de la littérature.
Neurochirurgie 1999 ; 45 (3) : 214-218.
- 236 - Jenkins C.N.J., Colquhoun I.R.
Characterization of primary intra cranial lymphoma by computed tomography : an analysis of 36 cases and review of the literature with particular reference to calcification haemorrhage and cyst formation.
Clinical radiology 1998 ; 53 : 428-434.
- 237 - Jiddane M., Nicoli F., Diaz P., Bergvall U., Vincentelli F., Hassoun J., Salamon G.
Intracranial Malignant Lymphoma.
J. Neurosurg. 1986 ; 65 : 592-599.
- 238 - Johansson C.B., Momma S., Clarke D.L., Risling M., Lendahl U., Frisén J.
Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system.
Cell 1999 ; 96 : 25-34.
- 239 - Johnson B.A., Fram E.K., Johnson P.C., Jacobowitz R.
The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system : comparison with histopathologic features.
American journal of neuroradiology 1997 ; 18 : 563-572.
- 240 - Jourdan E., Richard B.
Immunothérapie par anticorps monoclonaux dans les lymphomes non hodgkiniens.
La presse médicale 2000 ; 29 : 717-721.
- 241 - Kähkönen M., Metsähonkala L., Minn H., Utriainen T., Korhonen T., Norvasuo-Heilä M.-K., Harila-Saari A., Aärämaa T., Suhonen-Polvi H., Ruotsalainen U., Solin O., Salmi T.T.
Cerebral glucose metabolism in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.
Cancer 2000 ; 88 (3) : 693-700.
- 242 - Kahn A.
Et si la plasticité de reprogrammation du génome était encore plus importante qu'on ne le croyait ?
Médecine / Sciences 1999 ; 15 (2) : 299.
- 243 - Kaminsky P., Grignon Y., Deibener J., Maurer P., Duc M.
Neuroborréiose avec cellules pseudolymphomateuses dans le liquide céphalorachidien.
Revue neurologique 1998 ; 154 (2) : 170-172.

- 244 - Kaplan S.R.
 Comments on Mac Allister L.D., Doolittle N.D., Guastadisegni P.E., Kraemer D.F., Lacy C.A., Crossen J.R., Neuwelt E.A.
 Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma.
 Neurosurgery 2000 ; 46 (1) : 51-61.
- 245 - Karakas T., Rummel M., Bergmann L., Hoelzer D., Mitrou P.L.
 Secondary malignancies following treatment of malignant lymphomas with etoposide-containing chemotherapy.
 Proceeding of ASCO 1997 ; 16 : 24a.
- 246 - Karim A.B.M.F.
 Radiation therapy and radiosurgery for brain tumors.
 in : Brain tumors, edited by Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
 Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 331- 348.
- 247 - Keime-Guibert F., Delattre J.Y.
 Actualités en neuro-oncologie.
 Bulletin du cancer 1998 ; 85 (1) : 53-56.
- 248 - Keller I.A., Greco R.N.
 Cystic lymphoma of the brain.
 The New England Journal of Medicine 1999 ; 341 (3) : 163.
- 249 - Khalfallah S., Stamatoullas A., Fruchart C., Proust F., Delangre T., Tilly H.
 Durable remission of a relapsing primary central nervous system lymphoma after autologous bone marrow transplantation.
 Bone Marrow Transplantation 1996 ; 18 : 1021-1023.
- 250 - King J.
 Neuro-ophthalmology of brain tumors.
 in : Brain tumors, edited by Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
 Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 215- 237. 349- 360.
- 251 - Kitanaka C., Eguchi T., Kokubo T.
 Secondary malignant lymphoma of the central nervous system with delayed high uptake on 123 I-IMP single-photon emission computerized tomography. Case report.
 J.Neurosurg. 1992 ; 76 : 871-873.
- 252 - Kleinschmidt-De Masters B.K.
 Intra carotid BCNU leucoencephalopathy.
 Cancer 1986 ; 57 (7) : 1276-1280.
- 253 - Klencke B., Kaplan L.
 Advances and future challenges in non-Hodgkin's lymphoma.
 Current opinion in oncology 1998 ; 10 : 422-427.
- 254 - Ko Y.-H., Kim C.-W., Park C.-S., Jang H.-K., Lee S.-S., Kim S.-H., Ree H.-J., Lee J.-D., Kim S.-W.
 REAL Classification of malignant lymphomas in the republic of Korea.
 Cancer 1998 ; 83 (4) : 806-812.
- 255 - Kondo T. et Raff M.
 Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells.
 Science 2000 ; 289 : 1754-1757.
- 256 - Koseoglu V., Kurekçi A.E., Akin R., Gunhan O., Uçoz T., Ozcan O., Gokçay E.
 Primary epidural non-Hodgkin lymphoma with cervical location in an HIV-negative child : case report.
 Journal of child neurology 1998 ; 13 (10) : 520-522.
- 257 - Kranz B.R.
 Detection of rare malignant cells and their apoptotic fragments in cerebrospinal fluid.
 Lancet 2000 ; 356 : 1242-1244.

- 258 - Kreth F.W., Muacevic A.
Stereotaxic biopsy and hemorrhage.
J. Neurosurgery 1999 ; 90 : 180-182.
- 259 - Krogh-Jensen M., D'Amore F., Jensen M.K., Christensen B.E., Thorling K., Pedersen M., Johansen P., Boesen A.M. Andersen E.
Clinicopathological features, survival and prognostic factors of primary central nervous system lymphomas : trends in primary incidence of primary central nervous system lymphomas and primary malignant brain tumors in a well-defined geographical area.
Leukemia lymphoma 1995 ; 19 : 223-233.
- 260 - Kroll R.A., Neuwelt E.A.
Outwitting the Blood-Brain Barrier for therapeutic purposes : Osmotic opening and other means.
Neurosurgery 1998 ; 42 (5) : 1083-1100.
- 261 - Krueger G.R.F., Rojo Medina J., Klein H.O., Konrads A., Zach J., Rister M., Janik G., Evers K.G., Hirano T., Kitamura H., Bedoya V.A.
A new working formulation of non-Hodgkin's lymphomas.
Cancer 1983 ; 52 (5) : 833-840.
- 262 - Kulkarni A.V., Guha A., Lozano A., Bernstein M.
Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotaxic brain biopsy.
Journal of neurosurgery 1998 ; 89 : 31-35.
- 263 - Kulkarni A.V., Bernstein M.
Stereotaxic biopsy and hemorrhage.
J. Neurosurgery 1999 ; 90 : 180-182.
- 264 - Kuntzer T., Talamon C., Saïde G.
Confrontation de la Salpêtrière. Neuropathie périphérique assymétrique des deux membres inférieurs progressive chez un homme de 64 ans.
Revue Neurologique (Paris) 1998 ; 154 ; 11 : 789-794.
- 265 - Küppers R., Klein U., Hansmann M.-L., Rajewsky K.
Cellular origin of human B-cell lymphomas.
The New England journal of Medicine 1999 ; 341 (20) : 1520-1529.
- 266 - Lachance D.H., O'Neill B.P., Macdonald D.R., Jaecle K.A., Witzig T.E., Li C.Y., Posner J.B.
Primary leptomenigeal lymphoma.
Neurology 1991 ; 41 : 95-100.
- 267 - Lachance D.H., Brizel D. M., Gockerman J. P., Halperin E.C., Burger P.C., Boyko O.C., Brown M.T., Schold S.C.
Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for primary central nervous system lymphoma : Short-duration response and multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy.
Neurology 1994 ; 44 : 1721-1727.
- 268 - Laeng R.H., Altermatt H.J., Scheithauer B.W., Zimmermann D.R.
Amyloidomas of the nervous system. A monoclonal B-cell disorder with monotypic amyloid light chain lambda amyloid production.
Cancer 1998 ; 82 (2) : 362-374.
- 269 - Laissy J.P., Lebtahi R., Cordoliani Y.S., Henry-Feugeas M.C., Schouman-Claeys E.
Diagnostic du lymphome cerebral du SIDA. Apport de l'imagerie.
Journal de neuroradiologie 1995 ; 22 : 207-217.
- 270 - Lamy C., Mas J.L.
Leucoencéphalopathie postérieure réversible.
La Presse Médicale 2001 ; 30 (18) : 915-920.

- 271 - Lane P.K., Townsend R.M., Beckstead J.H., Corash L.
Central Nervous System involvement in a patient with Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma (Richter's Syndrome), with concordant cell surface immunoglobulin isotypic and immunophenotypic markers.
Am. J. Clin. Pathol. 1988 ; 89 (2) : 254-259.
- 272 - Lanfermann H., Heindel W., Schaper J., Schroder R., Hansmann M.L., Lehrke R., Ernestus R.I., Lackner K.
CT and MR imaging in primary cerebral non-hodgkin's lymphoma.
Acta radiologica 1997 ; 38 : 259-267.
- 273 - Langlois-Perrin M.
L'atteinte oculaire au cours des lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du système nerveux central.
Thèse Médecine : Nancy I : 2000 ; 16. **A revoir les références**
- 274 - Lapierre F.
Lymphomes cérébraux primitifs. Préambule.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 347-352.
- 275 - Larsen W. J.
Développement de la tête, du cou, des yeux et des oreilles.
In embryologie humaine, Larsen, De Boeck Université et Larcier, Bruxelles 1996, 1 volume ; 479 pages.
- 276 - Lau P., Joly E.
Le contexte immunologique très particulier du système nerveux central.
Médecine Sciences 2001 ; 17 (3) : 395-401.
- 277 - Leblond V.
Virus Epstein-Barr et lymphoproliférations post-transplantation.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (5) : 376-378.
- 278 - Leblond V., Gaborre J.
Lymphoproliférations des immunodéprimés.
Médecine thérapeutique 2000 ; 6 (5) : 372-376.
- 279 - Lefebvre C., Tasiemski A., Salzet M.
Peptides opioïdes, substances opiacées et réponse immunitaire.
Médecine Sciences 2000 ; 16 (2) : 235-242.
- 280 - Legouffe E., Rodriguez C., Picot M.C., Richard B., Klein B., Rossi J. F., Commes T.
C-Reactive Protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non hodgkin's lymphoma.
Leukemia and Lymphoma 1998 ; 31 : 351-357.
- 281 - Legros L., Benezery K., Lagrange J.L.
Radiothérapie des lymphomes primitifs du système nerveux central.
Cancer Radiother 1999 ; 3 : 149-153.
- 282 - Le Loët X., Vittecoq O., Jouen-Beades F., Tron F.
Le syndrome catastrophique des antiphospholipides.
La Presse Médicale 1997 ; 26 (3) : 131-134.
- 283 - Letendre L., Banks P.M., Reese D.F., Miller R.H., Scanlon P.W., Kiely J.M.
Primary lymphoma of the central nervous system.
Cancer 1982 ; 49 (5) : 939-943.
- 284 - Levin V.A., Leibel S.A., Gutin P.H.
Neoplasms of the central nervous system. pg 2022-2082.
In : Cancer : Principles and practices of oncology, edited by V. De Vita, S. Hellmann, S. A. Rosenberg .
Philadelphia, New York : Lippincott- Raven, 1997 (5 th edition). 1 volume. 3125 pages.
- 285 - Levitt L. J., Dawson D. M., Rosenthal D.S., Moloney W.C.
CNS involvement in the non-hodgkin's lymphomas.
Cancer 1980 ; 45 (3) : 545-552.

- 286 - Levy Y.
Rôle du virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes malins des sujets immunodéprimés.
Médecine thérapeutique 1998 ; 4 (5) : 356.
- 287 - Liedtke W., Trubner K., Schwechheimer K.
On the role of human herpesvirus 6 in viral latency in nervous tissue and in cerebral lymphoma.
Journal of the neurological sciences 1995 ; 134 : 184-188.
- 288 -Ling S.M., Roach M., Larson D.A., Wara W.M.
Radiotherapy of Primary Central Nervous System Lymphoma in patients with and without Human Immunodeficiency Virus.
Cancer 1994 ; 73 (10) : 2570-82.
- 289 - Liozon E., Loustaud V., Jauberteau M.O., Jaccard A., Soria P., Bordessoule D., Julia A., Vidal E.
Lymphomes malins et syndrome des antiphospholipides non simultanés : quatre observations.
Revue de Médecine Interne 2001 ; 22 (4) : 360-370.
- 290 - Liu M. H., Maurer H. S., Vongsvivut S., Conway J. J.
Methotrexate encephalopathy. A neurologic study.
Human pathology ;1978 :9 (6), 635-648.
- 291 - Llorca G.
Corticosteroides.
La revue du praticien 1996,46.91-98.
- 292 - Lossos I.S., Breuer R., Intrador R., Lossos A.
Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzyme analysis for the diagnosis of central nervous system involvement in haematological patients.
Cancer 2000 ; 88 (7) : 1599-1604.
- 293 - Louis D.N., Cavenee W.K.
Molecular biology of central nervous system neoplasms.pg 2013-2022.
In : Cancer : Principles and practices of oncology, edited by V. De Vita, S. Hellmann, S. A. Rosenberg .
Philadelphia, New York : Lippincott- Raven, 1997 (5 th edition). 1 volume. 3125 pages.
- 294 - Luzzato G. et Schafer A.I.
The prethrombotic state in cancer.
Seminars in oncology 1990 ; 17 (2) : 147-159.
- 295 - Mac Allister L.D., Doolittle N.D., Guastadisegni P.E., Kraemer D.F., Lacy C.A., Crossen J.R., Neuwelt E.A.
Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma.
Neurosurgery 2000 ; 46 (1) : 51-61.
- 296 - Mac Cue M.P., Sandrock A.W., Lee J.M., Harris N.L., Hedley-Whyte E.T.
Primary T-cell lymphoma of the brainstem.
Neurology 1993 ; 43 : 377-381.
- 297 - Mac Donald D.R.
Neurologic complications of chemotherapy.
Neurologic Clinics 1991 ; 9 (4) : 955-967.
- 298 - Mac Kintosh F.R., Colby T.V., Podolsky W.J., Burke J.S., Hoppe R.T., Rosenfeld F.P., Rosenberg S.A., Kaplan H.S.
Central nervous system involvement in non-Hodgkin lymphoma : an analysis of 105 cases.
Cancer 1982 ; 49 (3) : 586-595.
- 299 - Mac Laughlin P., Velasquez W.S., Redman J.R., Yung W.K.A., Hagenmeister F.B., Rodriguez M.A., Cabanillas F.
Chemotherapy with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin for parenchymal brain lymphoma.
J. Natl. Cancer Institute 1988 ; 80 : 1408-1412.

- 300 - Mac Laughlin P.
Comments.
in Nasir S., De Angelis L.M.
Update on the management of primary CNS lymphoma.
Oncology 2000 ; 14 (2) : 228-244.
- 301 - Mahé B., Moreau P., Bonnemain B., Letortorec S., Menegali D., Bourdin S., De Lajarte D., Harousseau J.L.
Isolated Richter's syndrome of the brain : two recent cases.
Nouvelle revue française d'hématologie 1994 ; 36 : 383-385.
- 302 - Maher E.A., Fine H.A.
Primary CNS Lymphoma.
Seminar in Oncology 1999 ; 9 (3) : 346-356.
- 303 -Mara C.
Distinguishing Central nervous system lymphoma from toxoplasma encephalitis.
Annals of Internal Medicine 1994 ; 120 (9) : 812-813.
- 304 - Marechal V., Dehée A., Nicolas J.C.
Virus Epstein-Barr et immortalisation cellulaire.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (5) : 367-371.
- 305 - Marelle L., Rea D., Raphaël M.
Le virus d'Epstein-Barr et les proliférations lymphoïdes.
Médecine / Sciences 1993 ; 9 (6-7) : 693-700.
- 306 - Mariette X.
Syndrome de Gougerot-Sjögren, risque de survenue d'un lymphome.
La Presse Médicale 1999 ; 28 (22) : 1214-1218.
- 307 - Marshall A.G., Pawson R., Thom M., Schutz T.F., Scaravilli F., Rudge P.
HTLV-1 associated primary CNS T-cell lymphoma.
Journal of neurological sciences 1998 ; 158 : 226-231.
- 308 - Massenkeil G., Späth-Schwalbe E., Flath B., Gottschalk S., Lehmann R., Arnold R.
Transient tetraparesis after intrathecal and high-dose systemic methotrexate.
Annals of haematology 1998 ; 77 : 239-242.
- 309 - Masson C., Boukriche Y., Colombani J.M.
Les packyméningites crâniennes hypertrophiques inflammatoires.
La Presse Médicale 2001 ; 30 (9) : 411-416.
- 310 - Matsuo T., Yamaoka A., Shiraga F., Matsuo N.
Two types of initial ocular manifestations in intraocular central nervous system lymphoma.
Retina 1998 ; 18 (4) : 301-307.
- 311 - Mavligit G.M., Stuckey S.E., Cabanillas F.F., Keating M.J., Tourtelotte W.W., Schold C.S., Freireich E.J.
Diagnosis of leukemia and lymphoma in the central nervous system by beta 2 microglobuline determination.
New England Journal of Medicine 1980 ; 303 (13) : 718-722.
- 312 - Mazon J.J., Boisserie G.
Radiothérapie des tumeurs cérébrales.
La Revue du Praticien 1996 ; 46 (4) : 443-449.
- 313 -Mendenhall N.P., Thar T.L., Agee O.F., Harty-Golder B., Ballinger W.E. Jr, Million R.R.
Primary lymphoma of the central nervous system : computerized tomography scan characteristics and treatment results for 12 cases.
Cancer 1983 ; 52 (11) : 1993-2000.
- 314 - Menet E., Goujon J.M., Levillain P., Babin Ph.
Anatomie pathologique des lymphomes cérébraux primitifs.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 357-360.

- 315 - Michalski J.M., Garcia D.M., Kase E., Grigsby P.W., Simpson J.R.
Primary central nervous system lymphoma : analysis of prognostic variables and patterns of treatment failure.
Radiology 1990 ; 176 (3) : 855-860.
- 316 - Mikol J., Costagliola D., Polivka M., Thiebaut J.B., Trotot P.
Epidémiologie des lymphomes cérébraux du SIDA.
Journal de neuroradiologie 1995 ; 22 : 204-206.
- 317 - Miller D.C., Hochberg F.H., Harris N.L., Gruber M.L., Louis D.N., Cohen H.
Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-hodgkin's lymphoma.
Cancer 1994 ; 74 (4) : 1383-97.
- 318 - Monjour M., Poisson M., Kujas M., Delattre J.Y.
Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du système nerveux central.
Revue neurologique (Paris) 1992 ; 148 (10) 589-600.
- 319 - Montpellier C., Groux H., Auriault C., Coll J.
Lymphoproliférations T associées au virus d'Epstein-Barr.
Médecine / sciences 1998 ; 14 (6-7) : 690-697.
- 320 - Moore M.A.S.
« Turning Brain into Blood », Clinical applications of stem-cell research in neurobiology and hematology.
The New England Journal of Medicine 2000 ; 341 (8) : 605-607.
- 321 - Morgello S., Maiese K., Petito C.K.
T-cell lymphoma in the CNS : clinical and pathologic features.
Neurology 1989 ; 39 : 1190-1196.
- 322 - Murase S., Saio M., Takenaka K., Shinoda J., Nishimura Y., Sakai N., Takami T.
Increased levels of soluble CD 27 in patients with primary central nervous system lymphoma.
Cancer letters 1998 ; 132 : 181-186.
- 323 - Murphy J.K.
Epstein-Barr virus and primary brain lymphomas.
American journal of clinical pathology 1999 ; 112 : 878-882.
- 324 - Murray K., Kun L., Cox J.
Primary malignant lymphoma of the central nervous system : results of treatment of 191 cases and review of the literature.
J. Neurosurg. 1986 ; 65 : 600-607.
- 325 - Mussini J.M., Friol M., De Kersaint-Gilly A., Nomballais M.F., Mathé J.F., Magne C., Fève J.R.
Radionécrose cérébrale découverte 32 ans après irradiation conventionnelle pour adénome hypophysaire.
Revue Neurologique (Paris) 1980 ; 136 (1) : 43-58.
- 326 - Naccache L., Thibault S., Hoang-Xuan K., Lacomblez L., Dérouesné C., Bouche P., Cervera P.
Cerebral lymphoma in a patient with immunoglobulin paraproteinemic polyneuropathy.
Muscle and nerve 1997 ; january : 122-123.
- 327 - Nagayama M., Shinohara Y., Sekiyama S., Takahashi W., Takagi S., Yamamoto M., Tanaka S., Inada K.
Intravascular malignant lymphomatosis manifesting clinically as bilateral sudden hearing loss and cytomegalovirus encephalitis.
Neurology 1994 ; 44 : 1518-1520.
- 328 - Namasivayam J., Teasdale E.
The prognostic importance of CT features in primary intra cranial lymphoma.
The British Journal of Radiology 1992 ; 65 (777) : 761-765.
- 329 - Nasir S., De Angelis L.M.
Update on the management of primary CNS lymphoma.
Oncology 2000 ; 14 (2) : 228-244.

- 330 - Nedellec G., De Revel T., Fagot T., Souleau B., Merrer J.
 Traitement des lymphomes cérébraux primitifs par chimio-et radiothérapie.
 Revue de médecine interne 1998 ; 19 (Supplement 1) : 33s.
- 331 - Nelson D.F., Martz K. L. , Bonner H., Nelson J.S., Newall J., Kerman H. D., Thomson J.W., Murray K. J.
 Non-Hodgkin's Lymphoma of the brain : can high-dose, large volume radiation therapy improve survival ?.
 Report on a prospective trial by the radiation Therapy Oncology Group (RTOG) : RTOG 8315.
 Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1992 ; 23 (1) : 9-17.
- 332 - Nelson D.F.
 Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL).
 Journal of neuro-oncology 1999 ; 43 : 241-247.
- 333 - Neuwelt E.A., Frenkel E.P., Gumerlock M.K., Braziel R., Dana B., Hill S.A.
 Developments in the diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma.
 Cancer 1986 ; 58 (8) : 1609-1620.
- 334 - Neuwelt E. A., Goldman D. L., Dahlborg S. A., Crossen J., Ramsey F., Roman-Goldstein S., Braziel R., Dana B.
 Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood -brain barrier disruption : prolonged survival and preservation of cognitive function.
 Journal of Clinical Oncology 1991 ; 9 (9) : 1580-1590.
- 335 - Nieder C., Leicht A., Motaref B., Nestle U., Niewald M., Schnabel K.
 Late radiation toxicity after whole-brain radiotherapy : the influence of antiepileptic drugs.
 American journal of clinical oncology 1999 ; 22 (6) : 573-579.
- 336 - Nitta T., Uda K., Ebato M., Ikezaki K., Fukui M., Sato K.
 Primary peripheral-postthymic T-cell lymphoma in the central nervous system : immunological and molecular approaches to diagnosis.
 Journal of Neurosurgery 1995 ; 82 : 77-82.
- 337 - Norès J.M., Biacabe B., Bonfils P.
 Troubles olfactifs d'origine médicamenteuse : analyse et revue de la littérature.
 Revue de Médecine interne 2000 ; 21 (11) : 972-977.
- 338 - Nouet J.C.
 L'œil et ses annexes. Pages 694-715.
 In : Précis d'histologie humaine. (1ère édition) édité par Coujard R., Poirier J., Racadot J.
 Paris : Masson ; 1980 ; 1 Volume ; 752 pages.
- 339 - Nouts C., Hembert K., Vendrely V., Mercié P., Dumoulin C., Taleb M., Morlat P., Djossou F., Bernard N., Lacoste D., Pellegrin J.L., Leng B., Doutre M.S., Beylot J.
 Affections auto-immunes au cours des lymphomes malins non hodgkiniens : analyse retrospective de 116 observations.
 Revue de médecine interne 1998 ; 19 (Supplement 1) : 23.
- 340 - Nozaki M., Tada M., Mizugaki Y., Takada K., Nagashima K., Sawamura Y., Abe H.
 Expression of oncogenic molecules in primary central nervous system lymphomas in immunocompetent patients.
 Acta neuropathol (berlin) 1998 ; 95 (5) : 505-510.
- 341 - Nozaki M., Tada M., Matsumoto R., Sawamura Y., Abe H., Iggo R.D.
 Rare occurrence of inactivating p53 gene mutations in primary non-astrocytic tumors of the central nervous system : reappraisal by yeast functional assay.
 Acta neuropathol (berlin) 1998 ; 95 (3) : 291-296.
- 342 - O'Neill B., Illig J.J.
 Primary Central Nervous System Lymphoma.
 Mayo. Clin. Proc. 1989 ; 64 : 1005-1020.
- 343 - O'Neil B.P.
 Comment in : - Shibata S.
 Sites of origin of primary intracerebral malignant lymphoma.
 Neurosurgery 1989 ; 25 (1) : 14-19.

- 344 - O'Neill B.P., O'Fallon J.R., Earle J.D., Colgan J.P., Brown L.D., Krigel R.L.
Primary central nervous system non-hodgkin's lymphoma : survival advantages with combined initial therapy ?.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995 ; 33 (3), 663-673.
- 345 - O'Neill B.P., Habermann T.M., Witzig T.E., Rodriguez M.
Prevention of recurrence and prolonged survival in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) patients treated with adjuvant high-dose methylprednisolone.
Medical oncology 1999 ; 16 : 211-215.
- 346 - O'Neill B.P., Wang C.-H., O'Fallon J.R., et al.
Primary central nervous system non-hodgkin's lymphoma (P C N S L) : survival advantages with combined initial therapy ?, a final report of the north central cancer treatment group (N C C T G) study 86-72-52.
Int. J. Radiation oncology Biol. Phys. 1999 ; 43 (3) : 559-563.
- 347 - O'Neill B.P.
in Nasir S., De Angelis L.M.
Update on the management of primary CNS lymphoma.
Oncology 2000 ; 14 (2) : 228-234.
- 348 - O'Sullivan M.G., Wittle I.R., Gregor A., Ironaide J.W.
Increasing incidence of CNS primary lymphoma in south-east Scotland.
Lancet 1991 ; 338 : 895-896.
- 349 - Onda K., Wakabayashi K., Tanaka R., Takahashi H.
Intracranial malignant lymphomas : clinicopathological study of 26 autopsy cases.
Brain tumor pathology 1999 ; 16 : 29-35.
- 350 - Ott R. J., Brada M., Flower M.A., Babich J.W., Cherry S.R., Deehan B.J.
Measurements of blood brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma.
European Journal of Cancer 1992 ; 27 (11) : 1356-1361.
- 351 - Pagnoux C., G n reau T., Lafitte F., Congy F., Chiras J., Herson S.
Brain tuberculomas.
Annales de Médecine Interne 2000 ; 151 (6) : 448-455.
- 352 - Palmer T.D., Schwartz P.H., Taupin P., Kaspar B., Stein S.A., Gage F.H.
Progenitor cells from human brain after death.
Nature 2001 ; 411 : 42-43.
- 353 - Parras C., Nieto M., Guillemot F.
Cellules souches du système nerveux et réparation des lésions cérébrales.
Médecine sciences 2000 ; 16 (6-7) : 845-849.
- 354 - Paulus W., Jellinger K., Hallas C., Ott G., Muller-Hermelink H.K.
Human herpesvirus-6 and Epstein-Barr virus genome in primary cerebral lymphomas.
Neurology 1993 ; 43 : 1591-1593.
- 355 - Paulus W.
Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas.
Journal of Neuro-oncology 1999 ; 43 : 203-208.
- 356 - Pech I.V., Peterson K., Cairncross J.G.
Chemotherapy for brain tumors.
Oncology 1998 ; 12 (4) : 537-553.
- 357 - Peretti-Viton P., Margain D., Arnaud O., Perez-Castillo A.M., Graziani M.
Les lymphomes cérébraux primitifs et secondaires :  tude en IRM.
Journal de Neuroradiologie 1991 ; 18 : 173-188.
- 358 - Peschanski M.
Phénotype des progéniteurs du système nerveux adulte : enfin le *gold standard* ?.
Médecine Sciences 2001 ; 17 (10) : 1089-1090.

- 359 - Peterson K., Gordon K.B., Heinemann M.H., De Angelis L.M.
The clinical spectrum of ocular lymphoma.
Cancer 1993 ; 72 (3): 843-849.
- 360 - Petiot P., Croisile B., Vighetto A., Bret P., Trillet M., Aimard G.
Aspect d'un lymphome intracérébral au scanner X suggérant un méningiome.
Revue Neurologique (Paris) 1995 ; 151 (10) : 580-582.
- 361 - Petiot P., Herbin P., Vighetto A., Aimard G.
Les faux négatifs du scanner X en pathologie tumorale intracrânienne de l'adulte.
Revue Neurologique (Paris) 1995 ; 151 (12) : 734 -738.
- 362 - Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van Der Lelie H., Bron D., Sonneveld P., Gisselbrecht C., Cahn J.Y., Harousseau J.Y., Coiffier B., Biron P., Mandelli F., Chauvin F.
Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma.
New England Journal of Medicine 1995 ; 333 : 1540-1545.
- 363 - Piedbois P., Buyse M.
Etablissement d'une courbe de survie.
Revue du praticien (monographies) (Paris) 1996 ; 46 (10) : 1190-1193.
- 364 - Piette J.C., Wechsler B.
Syndrome des antiphospholipides. Un traitement mieux codifié.
La Presse Médicale 1997 ; 26 (3) : 108-109.
- 365 - Piette J.C., Amoura Z., Wechsler B., Frances C.
Manifestations neurologiques du syndrome des antiphospholipides.
Revue de Médecine Interne 1998 ; 19 (supplément 1) : 39-45.
- 366 - Pincus D.W., Goodman R.R., Fraser R.A.R., Nedergaard M., Goldman S.A.
Neural stem and progenitor cells : a strategy for gene therapy and brain repair.
Neurosurgery 1998 ; 42 (4) : 858-868.
- 367 - Pirote B., Levivier M., Goldman M., Brucher J.M., Brochti J., Hildebrand J.
Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma : case report and review of the literature.
Journal of Neuro-Oncology 1997 ; 32 : 63-69.
- 368 - Poewe W.H., Kleedorfer B., Willeit J., Gerstenbrand F.
Primary CNS lymphoma presenting as a choreic movement disorder followed by segmental dystonia.
Movement Disorders 1988 ; 3 (4) : 320-325.
- 369 - Poirier J., Meininger V., Saïd G., Recondo J., Auroux A., Coujard R.
Le système nerveux. Pages 291-359.
In : Précis d'histologie humaine.
Coujard R., Poirier J., Racadot J.
Paris : Masson ; 1980 ; 1 volume ; 752 pages.
- 370 - Poisson M.
Avant-propos.
La Revue du Praticien 1996 ; 46 (4) : 413-414.
- 371 - Pollack I.F., Dade Lunsford L., Flickinger J.C., Dameshek H.L.
Prognostic factors in the diagnosis and treatment of the primary central nervous system lymphoma.
Cancer 1989 ; 63 (5) : 939-947.
- 372 - Postler E., Bornemann A., Skalej M., Kröber S., Kaiserling E., Wickboldt J., Meyermann R.
Intracranial inflammatory tumors : a survey of their various etiologies by presentation of 5 cases.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 43 : 209-217.
- 373 - Potard M., Ansart S., Hutin P., Quintin-Roue I., Leroy J.P., Penne Y. L.
Localisation temporelle d'un lymphome.
Annales de Médecine Interne 2000 ; 151 (6) : 513-515.

- 374 - Pradat P.F., Poisson M., Delattre J.Y.
Neuropathies radiques.
Revue Neurologique (Paris) 1994 ; 150 (10) : 664-667.
- 375 - Prados M., Chang S.
Brain tumor therapy protocols and combined modality therapy.
in : Brain tumors, edited by Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 361- 367.
- 376 - Pramstaller P.P., Salerno A., Bhatia K.P., Prugger M., Marsden C.D.
Primary central nervous system lymphoma presenting with a parkinsonian syndrome of pure akinesia.
J. Neurol 1999 ; 246 : 934-938.
- 377 - Price R.A., Jamieson P.A.
The central nervous system in childhood leukemia. 2.subacute leukoencephalopathy.
Cancer 1975 ; 35 (2) : 306-318.
- 378 - Pyhtinen J., Pääkkö E.
A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri.
Neuroradiology 1996 ; 38 : 444-448.
- 379 - Quevedo J.F., Buckner J.C., Schmidt J.L., Dinapoli R.P., O'Fallon J.
Thromboembolism in patients with high-grade gliomas.
Mayo clin proc 1994 ; 69 : 329-332.
- 380 - Ragnaud J.M., Morlat P., Buisson M., Ferrer X., Orgogozo J.M., Julien J., Beylot J., Aubertin J.,
Manifestations neurologiques de la maladie de Lyme. A propos de 25 cas.
LA Revue de Médecine Interne 1995 ; 16 : 487-494.
- 381 - Raizman M.B.
Case Records of the Massachusetts General Hospital. CR 4-1998.
The New England Journal of Medicine 1998 ; 338 (5) : 313- 319.
- 382 - Raphaël M.
Lymphomes et immunodépression, des lymphoproliférations particulières induites par EBV.
La Revue du Praticien 1993 ; 43 (7) : 861-863.
- 383 - Raphaël M.
Virus d'Epstein-Barr et proliférations lymphoïdes.
Médecine / Sciences 1998 ; 14 (6-7) : 687-689.
- 384 - Recht L.D., Primavera J.M.
Case Records of the Massachusetts General Hospital 24- 1999.
The New England Journal of Medicine 1999 ; 341 (7) : 512-519.
- 385 - Reiter A. , Yakisan E., Schrappe M., Kühl J., Cremens B., Mittler U., Welte K., Riehm H.
Intraventricularly applied chemotherapy and intensive systemic therapy is effective for CNS positive patients with Burkitt-type lymphomas or acute B-cell leukemia. Abst n°1085.
Blood 1996 ; 86 (Suppl.) : 275 a.
- 386 - Reni M., Ferreri A.J.M., Garancini M.P., Villa E.
Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients : results of a critical review of the literature.
Annals of oncology 1997 ; 8 : 227-234.
- 387 - Reni M., Ferreri A.J., Villa E.
Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma.
British Journal of Cancer 1999 ; 79 (3 /4) : 530-534.
- 388 - Reni M., Ferreri A.J.M., Landoni C., Villa E.
Salvage therapy with temozolomide in an immuno-competent patient with primary brain lymphoma.
Journal of the National Cancer Institute 2000 ; 92 (7) : 575-576.

- 389 - Richard-Miceli C., Remy A., Delalande O., Dupuy M., Epardeau B., Derome P., Cambon H.
Radionécroses cérébrales tardives d'aspect kystique.
Annales de Médecine Interne 1997 ; 148 (1) : 91-94.
- 390 - Robertson L.E., Pugh W., Hirsch-Ginsberg C., Smith T., O'Brien S., Cork A., Escudier S., Kornblau S., Koller C., Kantarjian H., Estey E., Mac Laughlin P., Cabanillas F., Keating M.
Richter's syndrome.
Blood 1992 ; 80 (Supl 1) : 47 a.
- 391 - Rodier G., Derouiche F., Bronner P., Cohen E.
Maladie de Eales avec manifestations neurologiques : un diagnostic différentiel de la sclérose en plaques.
La Presse Médicale 1999 ; 28 (31) : 1692-1694.
- 392 - Roelcke U., Leenders K.L.
Positron emission tomography in patients with primary CNS lymphomas.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 43 : 231-236.
- 393 - Roman-Goldstein S.M., Jones A., Delashaw J.B., Mc Menomey S., Neuwelt E.A.
Atypical central nervous system lymphoma at the cranial base : report of four cases.
Neurosurgery 1998 ; 43 (3) : 613-615.
- 394 - Rosenthal M.A., Green M.D.
Cerebral lymphoma.
in : Brain tumors, edited by Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 841- 869.
- 395 - Rossier B.
Stéroïdes corticosurrénaux.
In : Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. (2^{ème} édition) / édité par M. Schorderet.
Paris : Frison-Roche ; 1992 ; 1 volume ; 932 pages.
- 396 - Rousseaux P., Peruzzi P., Schaison-Cusin M.
Le syndrome de Tolossa-Hunt doit-il encore être un diagnostic d'élimination ?
Revue Neurologique (Paris) 1993 ; 149 (5) : 315-319.
- 397 - Royden Jones H., Edgar M.
Case records of the Massachusetts general hospital. (CR 8-1995).
The new England journal of Medicine 1995 ; 332 (11) : 730-737.
- 398 - Safdari H., Castan P., Dubois J.B., Bourbotte G., Gros C.
Lésions cérébrales post-radiothérapeutiques.
Revue Neurologique (Paris) 1985 ; 141 (8-9) : 553-561.
- 399 - Sandor V., Stark-Vancs V., Pearson D., Nussenblat R., Whitcup S. M. , Brouwers P., Patronas N., Heiss J., Jaffe E., De Smet M., Kohler D. , Simon R., Wittes R.
Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intra ocular lymphoma.
Journal of clinical oncology 1998 ; 16 (9) : 3000-3006.
- 400 - Sarazin M., Ameri A., Monjour A., Nibio A. , Poisson M., Delattre J.Y.
Primary central nervous system lymphoma : treatment with chemotherapy and radiotherapy.
Eur J Cancer 1995 ; 31 A (12) : 2003-2007.
- 401 - Satran R., Lapham L.W., Kido D.R.
Radionécrose cérébrale tardive après irradiation conventionnelle des tumeurs cérébrales.
Revue Neurologique (Paris) 1984 ; 140 (4) : 249-55.
- 402 - Savin D., Martin-Duverneuil, Miaux Y., Chiras J.
Imagerie des tumeurs cérébrales de l'adulte par tomodensitométrie et résonance magnétique.
La Revue du Praticien 1996 ; 46 (4) : 426-431.
- 403 - Schiff D., Suman V.J., Yang P., Rocca W.A., O'Neill B.P.
Risk factors for primary central nervous system lymphoma.
Cancer 1998 ; 82 (5) : 975-982.

- 404 - Schlegel U., Pels H., Oehring R., Blüncke I.
Neurologic sequelae of treatment of primary CNS lymphomas.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 43 : 277-286.
- 405 - Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K., Stephens L.C.
Radiation response of the central nervous system.
Int. J.Radiation Oncology Biology Physiology 1995 ; 31 (5) : 1093-1112.
- 406 - Schultz C., Scott C., Sherman W., Donahue B., Fields J., Murray K., Fisher B., Abrams R., Meis-Kindblom J.
Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas : initial report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 88-06.
Journal of clinical oncology 1996 ; 14 (2) : 556-564.
- 407 - Scrobohaci M.L., Drouet L., Tobelem G., Caen J.
Pathologie acquise de l'hémostase primaire. Chapitre 93. Pages 1127-1133.
- In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3^{ème} édition) / édité par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, Vernant J.P.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages
- 408 - Seshadri S. , Beiser A. , Selhub J., Jacques P. F. , Rosenberg I. H. , D'Agostino R. B. , Wilson P. W. F. , Wolf P. A.
Plasma Homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.
The New England Journal of Medicine , 2002, 346 (7) : 476-83.
- 409 - Sherman W., Balmaceda C., Nichols G., Mears G., Antman K.
Feasibility of 3 g /m² of intravenous Methotrexate (IVMTX) for primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL).
Neurology 1997 ; 48 : A 17.
- 410 - Shibamoto Y., Tsutsui K., Dodo Y., Yamabe H., Shima N., Abe M.
Improved survival rate in primary intracranial lymphoma treated by high-dose radiation and systemic vincristine-doxorubicin-cyclophosphamide-prednisolone chemotherapy.
Cancer 1990 ; 65 (9) : 1907-1912.
- 411 - Shibamoto Y., Sasai K., Oya N., Hiraoka M.
Systemic chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisolone following radiotherapy for primary central nervous system lymphoma : a phase II study.
Journal of neuro-oncology 1999 ; 42 : 161-167.
- 412 - Shibata S.
Sites of origin of primary intracerebral malignant lymphoma.
Neurosurgery 1989 ; 25 (1) : 14-19.
- 413 - Shibata Y., Meguro K., Narushima K., Shibuya F., Doi M., Kikuchi Y.
Malignant lymphoma of the central nervous system presenting with neurogenic hyperventilation. Case report.
J.Neurosurg 1992 ; 76 : 696-700.
- 414 - Shipp M.A. for the international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project.
A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 329 (14) : 987-994.
- 415 - Siegal T., Rubinstein R., Bokstein F., Schwartz A., Lossos A., Shalom E., Chisin R., Gomori J.M.
In vivo assesement of the window of barrier opening after osmotic blood-brain barrier disruption in humans.
J Neurosurgery 2000 ; 92 : 559-605.
- 416 - Skarin A.T. , Zuckerman K.S., Pitman S.W., Rosenthal D.S., Moloney W. M., Frei III E., Canellos G.P.
High-dose methotrexate with folinic and in the treatment of advanced non-hodgkin lymphoma including CNS involvement.
Blood 1977 ; 50 (6) : 1039-1047.

- 417 - Slevin M.L., Piall E.M., Aherne G.W., Harvey V.J., Johnston A., Lister T.A.
Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid.
Journal of clinical oncology 1983 ; 1 (9) ; 546-551.
- 418 - Smith D.K., Neal J.J., Holmberg S.D., and the Centers for Disease Control Idiopathic CD 4+ T Lymphocytopenia Task Force.
Unexplained opportunistic infections and CD 4 + T-lymphocytopenia without HIV Infection.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 373-379.
- 419 - Socié G., Piprot-Chauffat C., Schlienger M., Legars D., Thurel C., Mikol J., Ifrah N., Briere J., Pene F., Gindrey-Vie B., Marin J.L., Desablens B., Laugier A.
Primary lymphoma of the central nervous system. An unresolved therapeutic problem.
Cancer 1990 ; 65 (2) : 322-326.
- 420 - Soler P.
Pathogénie-étiologie de la sarcoïdose.
Annales de Médecine Interne 2001 ; 152 (1) : 28-33.
- 421 - Sotelo C.
La construction du cerveau : de la physiologie à la physiologie, en passant par le clonage des gènes.
Médecine Sciences 2000 ; 16 (2) : 147-149.
- 422 - Soussain C., Merle-Béral H., Reux I., Sutton L., Fardeau C., Gerber S., Ben Othman T., Binet J.L., Lehoang P., Leblond V.
A single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in 5 cases.
Leukemia and lymphoma 1996 ; 23 : 339-345.
- 423 - Spira T.J., Jones B.M., Nicholson J.K.A., Lal R.B., Rowe T., Mawle A.C., Lauter C.B., Shulman J.A., Monson R.A.
Idiopathic CD 4 + T- Lymphocytopenia - an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 386-392.
- 424 - Stephan J.L.
Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (syndrome XLP) : de la clinique au gène.
Archives de pédiatrie 2000 ; 7 : 1205-1211.
- 425 - Stewart D. J.
A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors.
Journal of Neuro-Oncology 1994 ; 20 : 121-139.
- 426 - Stone J.A., Castillo M., Mukherji S.K.
Leukoencephalopathy complicating an Ommaya reservoir and chemotherapy.
Neuroradiology 1999 ; 41 : 134-136.
- 427 - Strauchen J. A., Dalton J., Friedman A.H.
Chemotherapy in the management of intra ocular lymphoma.
Cancer 1989 ; 63 (10) : 1918-1921.
- 428 - Strubel D., Kuntzmann F., Kieffer G., Heldt N.
La leucoencéphalopathie multifocale progressive, apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire.
La Revue de médecine interne 1990 ; 11 (2) : 129-132.
- 429 - Sugahara T., Korogi Y., Shigematsu Y., Hirai T., Ikushima I., Liang L., Ushio Y., Takahashi M.
Perfusion-sensitive MRI of cerebral lymphomas : a preliminary report.
Journal of Computer assisted Tomography 1999 ; 23 (2) : 232-237.
- 430 - Sultan Y.
Pathologie acquise de la coagulation. Chapitre 95. Pages 1148-1156.
- In : L'Hématologie de Bernard Dreyfus (3^{ème} édition) / édité par J. Breton-Gorius, F. Reyes, H. Rochant, J. Rosa, Vernant J.P.
Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1992, 1 volume, 1474 pages

- 431 - Tatro J.B., Romero L.I., Beasley D., Steere A.C., Reichlin S.
Borrelia Burgdorferi and Escherichia Coli lipopolysaccharides induce nitric oxide and interleukin-6 production in culture rat brain cells.
The journal of infectious diseases 1994 ; 169 : 1014-1022.
- 432 - Teshima T., Akashi K., Shibuya T., Taniguchi S., Okamura T., Harada M., Sumida I., Hanada M., Niho Y.
Central nervous system involvement in Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma.
Cancer 1990 ; 65 (2) : 327-332.
- 433 - Thapar K., Rutka J.T., Laws E.R.Jr.
Brain oedema, increased intra cranial pressure, vascular effects, and other epiphenomena of human brain tumors.
in : Brain tumors, edited by Kaye A.H. and Laws E.R.Jr.
Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995.- Pg 163- 189.
- 434 - Thomas M., Mac Pherson P.
Computed tomography of intra cranial lymphoma.
Clinical Radiology 1982 ; 33 : 331-336.
- 435 - Thomson J.A., Itskowitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S., Jones J.M.
Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.
Science 1998 ; 282 : 1145-1147.
- 436 - Tomlinson F. H., Kurtin P. J., Suman V.J., Scheithauer B.W., O'Fallon J. R., Kelly P.J., Jack C.R., O'Neill B.P.
Primary intracerebral malignant lymphoma : a clinicopathological study of 89 patients.
J Neurosurgery 1995 ; 82 : 558-566.
- 437 - Thoron L. et De Angelis L.M.
Thromboembolism in primary central nervous system lymphoma (pcnsl).
Proceeding of the american society of clinical oncology 1991 ; 10 : 128 (abstarct 381).
- 438 - Tourbah A., Cabanis E.A., Lyon-Caen O.
Imagerie et spectroscopie par résonance magnétique dans la SEP.
Médecine Thérapeutique 2001 ; 7 (S 1) : 63-68.
- 439 - Trillet M., Pialat J., Chazot G., Bourrat C., Schott B.
Lymphome non hodgkinien primitif de l'encéphale. Sarcoïdose. Cancer thyroïdien. Déficit immunitaire cellulaire.
Revue Neurologique (Paris) 1982 ; 138 (3) : 241-248.
- 440 - Tropepe V., Coles B.L.K., Chiasson B.J., Horsford D.J., Elia A.J., Mc Innes R.R., Van der Kooy D.
Retinal stem cells in the adult mammalian eye.
Science 2000 ; 287 : 2032-2036.
- 441 - Uldry P.A., Regli F., Berger J.P.
complications neurologiques de la radiothérapie.
In : Complications neurologiques en médecine interne.(1 ere édition). Edité par Uldry P.A., Regli F., Berger J.P.
Fribourg : Masson ; 1991 ; 1 Volume ; 240 pages.
- 442 - Uldry P.A., Regli F., Berger J.P.
Complications neurologiques de la chimiothérapie.
In : Complications neurologiques en médecine interne.(1 ere édition). Edité par Uldry P.A., Regli F., Berger J.P.
Fribourg : Masson ; 1990 ; Pages 190 et 199-203. 1 volume, 240 pages.
- 443 - Ursea R., Heinemann M.-H., Silverman R.H., De Angelis L.M., Daly S.W., Coleman D.J.
Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement.
Retina 1997 ; 17 (2) : 118-123.
- 444 - Vacher-Coponat H., Dussol B., Berland Y.
Affections néoplasiques et transplantation d'organe.
Revue de médecine interne 1999 ; 20 : 992-1003.
- 445 - Valk P.E., Dillon W.P.
Radiation injury of the brain.
American journal of Neuro Radiology 1991 ; 12 : 45-62.

- 446 - Vallières L., Rivest S.
L'interleukine-6 dans le système nerveux central.
Médecine / Sciences 2000 ; 16 (8-9) : 936-944.
- 447 - Van der Sanden G.A.C., Schouten L.J., Van Dijk J.A.A.M., Van Andel, Coebergh J.-W. W.W.
Incidence of primary central nervous system cancers in South and East Netherlands in 1989-1994.
Neuroepidemiology 1998 ; 17 : 247-257.
- 448 - Van der Kooy, Weiss S.
Why stem cells ?
Science 2000 ; 287 : 1439-1441.
- 449 - Van der Wall E., Beijnen J.H., Rodenhuis S.
High-dose chemotherapy regimens for solid tumors.
Cancer treatment reviews 1995 ; 21 : 105-132.
- 450 - Vandermarcq P., Drapeau C., Ferrie J.C.
Aspects par imagerie des lymphomes cérébraux primitifs.
Neurochirurgie, 1997 ; 43 (6) : 363-368.
- 451 - Vergier B., Rivel J., De Mascarel A., Vital C.
Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du système nerveux central, analyse anatomo-clinique de 35 cas.
Annales de pathologie 1990 ; 10 (4) : 268-274.
- 452 - Vermund S.H., Hoover D.R., Chen K. for the Multicenter AIDS Cohort Study.
CD 4 + counts in seronegative homosexual men.
The New England Journal of Medicine 1993 ; 328 (6) : 442.
- 453 - Vital C., Vital A., Broustet A., De Mascarel A., Moynet D., Guillemain B.
Neurolymphomatosis, letter.
Neurology 1993 ; 43 : 1627-1628.
- 454 - Wager M.
Lymphomes cérébraux primitifs. Historique.
Neurochirurgie 1997 ; 43 (6) : 353-354.
- 455 - Warnke P.C.
Stereotaxic biopsy and hemorrhage.
J. Neurosurgery 1999 ; 90 : 180-182.
- 456 - Watanabe M., Tanaka R., Takada N., Wakabayashi K., Takahashi H.
Correlation of computed tomography with the histopathology of primary malignant lymphoma of the brain.
Neuroradiology 1992 ; 34 : 36-42.
- 457 - Webster E., Corman L. C., Braylan R. C.
Syndrome of temporal arteritis with perivascular infiltration by malignant cell in a patient with follicular small cleaved cell lymphoma.
J. Rheumatology 1986 ; 13 : 1163-1166.
- 458 - Werner M.H., Phuphanich S., Lyman G.H.
The increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly.
Cancer 1995 ; 76 (9) : 1634-1642.
- 459 - Whitcup S.M., Stark-Vancs V., Wittes R.E., Solomon D., Pogdor M. J., Nusselblatt R.B., Chi-Chao C.
Association of interleukin 10 in the vitreous and Cerebrospinal fluid and Primary Central Nervous System Lymphoma.
Archives of Ophthalmology 1997 ; 115 : 1157-1160.
- 460 - Wilson W.H., Hakim F., Little R., Pearson D., Stetler-Stevenson M.A., Steinberg S.M., Jaffe E.S., Wittes R., Elwood P., Gress R.
Phase 2 trial of high-dose outpatient chemotherapy (EPOCH 2) and interleukin-2 (IL 2) immunotherapy in lymphomas.
Proceeding of ASCO 1997 ; 16 : 24a.

- 461 - Winterer J.T., Blum U., Boos S., Konstantinides S., Langer M.
Cerebral and renal embolization after lymphography in a patient with non-hodgkin lymphoma :case report.
Radiology 1999 ;210 :381-383.
- 462 - Wong E. T.
Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 8-2001.
The New England Journal of Medicine 2001 ; 344 (11) : 832-839.
- 463 - Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J., Black I.B.
Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons.
Journal of Neuroscience Research 2000 ; 61 : 364-370.
- 464 - Yau Y.H., O'Sullivan M.G., Signorini D., Ironside J.W., Whittle I.R..
Primary lymphoma of the central nervous system in the immunocompetent patients in south-east Scotland.
Lancet 1996 ; 348 : 890.
- 465 - Yoshida S., Morii K., Watanabe M., Saito T.
Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement.
Surgery neurol. 2000 ; 53 : 163-167.

Bibliographie.

Les tests statistiques ont été établis à la lecture des ouvrages suivants :

Mathématiques pour les sciences de la vie. Tome 2 probabilités et statistiques. Troussel P., Morin J.F.
Paris : édiscience international, 1994 , 1 volume, 350 pages.

Théorie et applications de la statistique. Spiegel M.R.
Paris : Mc Graw-Hill, 1972, 1 volume, 358 pages.

Introduction aux biostatistiques. Glantz S.A.
Berkshire : McGraw-Hill, 1998, 1 volume, 456 pages.

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. Schwartz D.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1993, 1 volume, 314 pages.

Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie. Falissard B.
Paris : Masson, 1998, 1 volume, 332 pages.

Les calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel fourni avec l'ouvrage de S.A. Glantz.

Annexe 1 : Echelle OMS de toxicité :

Etabli par Espié et al. (167).

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Toxicité hématologique						Toxicité létale
Hémoglobine (g/100 ml)	> 11	9,5-10,9	8-9,4	6,5-7,9	<6,5	
Leucocytes (1000/mm ³)	>4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1	
Plaquettes (1000/mm ³)	>100	75-100	50-74	25-49	<25	
Hémorragies	absente	pétéchies	modérées	moyenne	Importante	
Toxicité gastro-intestinale						
Bilirubine	<1,25 N	1,26 N-2,5 N	2,6 N-5 N	5,1 N-10 N	>10 N	
Transaminases	<1,25 N	1,26 N-2,5 N	2,6 N-5 N	5,1 N-10 N	>10 N	
Phosphatases alcalines	<1,25 N	1,26 N-2,5 N	2,6 N-5 N	5,1 N-10 N	>10 N	
Muqueuse buccale	Sans changement	douleur	érythème	Ulcérations alimentation liquide uniquement	Alimentation impossible	
Nausées vomissements	absence	nausée	Vomissement transitoire	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique	Vomissements incoercibles	
diarrhée	absente	Transitoire (< 2 jours)	Tolérable (> 2 jours)	Intolérable, demandant un traitement	Hémorragie déshydratation	
Toxicité rénale						
Urémie ou créatininémie	<1,25 N	1,26 N-2,5 N	2,6 N-5 N	5,1 N-10 N	>10 N	
protéinurie	Sans changement	<3 g/l	3-10 g/l	> 10 g/l	Syndrome néphrotique	
hématurie	Sans changement	microscopique	macroscopique	caillots	Syndrome obstructif	
Toxicité infectieuse	absence	mineure	modérée	majeure	Choc infectieux	
Neurotoxicité périphérique	absence	Paresthésies et /ou diminution des ROTs	Paresthésies sévères et /ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et /ou diminution importante de la force musculaire	paralysie	

Annexe 2 : Index de Karnofsky et index OMS :

Etabli par Espié et al. (167).

Indexe de Karnofsky	Capacités	Indexe OMS
100	Normal ; pas d'évidence de maladie ; activités intenses possibles ; aucune plainte	0
90	Apte pour une activité normale ; signes cliniques modérés	1
80	Activité normale au pris d'effort ; quelques symptômes ou signes	2
70	Seule l'activité domestique normale sans aide est possible activité physique normale impossible et effort physique dans le travail impossible	2
60	Peut encore assurer ses besoins personnels mais au besoin d'une aide occasionnelle	2
50	Nécessité une aide considérable et des soins médicaux fréquents alite pendant plus de 50% d'une journée normale	3
40	Soins et aides spécialisées handicap	3
30	Handicape sévère hospitalisation indiquée alors que le décès n'est pas imminent	3
20	Grabataire, hospitalisations fréquentes nécessaires	3
10	Moribond, le processus fatal progresse rapidement	3
00	décédé	3

Glossaire.



- AEG : altération de l'état général.
 BHE : barrière hémato – encéphalique.
 BHT : barrière hémato – tumorale.
 CA : cure du traitement d'attaque.
 CE : cure du traitement d'entretien.
 CHU : centre hospitalo-universitaire.
 CS : cellule souche.
 DXM : dexaméthasone.
 EBV : Epstein - Barr virus.
 EORTC ou OERTC : organisation européenne de recherche et de traitement des cancers (abréviation anglo-saxonne).
 EPR : épithélium pigmentaire sous rétinien.
 G-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes (granulocyt colony stimulating factor)
 HIC : hypertension intracrânienne.
 HT₃ : hydroxy- tryptamine.
 HTA : hypertension artérielle.
 IFN : interféron.
 Ig : immunoglobuline.
 IK : (ou KPS) : index de Karnofsky (ou statut de performance de Karnofsky).
 IL : interleukine.
 IRM : imagerie par résonance magnétique nucléaire.
 IT : intrathécal.
 IV : intraveineux.
 IVD : intraveineuse directe.
 IVL : intraveineuse lente (5 minutes).
 J0 : premier jour du traitement chimiothérapique.
 LAL : leucémies aiguës lymphoblastiques.
 LCP : lymphome cérébral primitif.
 LCR : liquide céphalo – rachidien.
 LDH : lactico-deshydrogénase.
 LEMP : leuco - encéphalopathie multifocale progressive.
 LIO : lymphome intra- oculaire.
 LMNH : lymphome malin non hodgkinien.
 LNH : lymphome non hodgkinien.
 MALT : tissus lymphoïde associé aux muqueuses (mucosal associated lymphoid tissu).
 MGH : massachussets general hospital.
 MMS : mini mental test.
 MP : maladie progressive.
 MS : maladie stable.
 MSKCC : memorial sloane ketterin cancer center.
 MTEV : maladie thrombo - embolique veineuse.
 MTX : méthotrexate.
 MTX- HD : traitement par méthotrexate à haute dose (plus de 1 ou 1,5 g /m² et au-delà, suivant les auteurs).
 NCI : national cancer institut.
 NF : numération formule (sanguine).
 OMS (ou WHO) : organisation mondiale de la santé (world health organisation).
 PBO : ponction biopsie osseuse.
 PCR : protéine C réactive.
 PO : per os.
 RBHE : rupture de la barrière hémato – encéphalique.
 RC : réponse complète.
 RCP : réponse complète persistante.
 RET : radiothérapie encéphalique totale.
 RP : réponse partielle.

RTOG : radiotherapy oncology group.
SEP : sclérose en plaques.
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise.
SNC : système nerveux central.
SSR : survie sans récurrence.
TCA : temps de céphaline activée.
TDM : tomodynamométrie.
TEP : tomographies à émission de positrons.
TMP- SMX : triméthoprim- sulfaméthoxazole.
TP : temps de prothrombine.
TVP : thrombose veineuse profonde.
VPN : valeur prédictive négative.
VPP : valeur prédictive positive.
VS : vitesse de sédimentation.



VU

NANCY, le 9 octobre 2002
Le Président de Thèse

Professeur M. WEBER

NANCY, le 10 octobre 2002
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 21 octobre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

Introduction : Si la proportion des lymphomes cérébraux primitifs semble en augmentation au sein des autres tumeurs cérébrales, l'augmentation réelle de son incidence dans la population non immunocompétente reste soumise à discussion. Certaines études montrant des variations liées à l'âge, aux lieux ou à la période d'étude. Il n'existe pas, actuellement, de traitement de référence. Les associations chimio-radiothérapeutiques semblent apporter une amélioration de survie par rapport à la seule radiothérapie, plus récemment sont apparues des stratégies thérapeutiques basées sur une chimiothérapie première, le recours à la radiothérapie n'intervenant qu'en cas d'échec ou de récurrence. Les premières apparaissent les plus efficaces en terme de survie mais sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité plus importante qui touche particulièrement les patients les plus âgés. L'identification de facteurs pronostiques de réponse au traitement devrait permettre des adaptations thérapeutiques induisant une meilleure adéquation entre l'efficacité thérapeutique et les effets secondaires ayant un retentissement sur la durée ou la qualité de survie.

Patients et méthodes : Nous avons étudié 31 patients atteints d'un LCP, ayant reçu les protocoles LCP 94 M3 ou EORTC, pris en charge entre juillet 1994 et le 30 octobre 1999, la clôture du recueil de données ayant lieu le 31 juillet 2000. Le traitement comporte une chimiothérapie d'attaque délivrée sur trois semaines, suivie de cinq ou six cures d'entretien. Les anti-neoplasiques utilisés sont le Méthotrexate, la méthyl-prednisolone, la cytarabine, le CCNU (lomustine) et la procarbazine. Le MTX est administré par voie veineuse à des doses établies en fonction de l'âge, la cytarabine et du MTX sont aussi administrés par voie intrathécale. En cas d'échec on recourt à la radiothérapie.

Résultats : Les protocoles étudiés peuvent être considérés comme non différents. Les critères d'efficacité thérapeutiques (médiane de survie de 82 semaines, taux de survie à 1 et 2 ans de respectivement 47,7 % et 37,9 %, 7 patients sur 32 soit 28,9 % survivant au-delà de 100 semaines) peuvent être considérés proches de ceux exposés dans d'autres études utilisant la même stratégie thérapeutique. La toxicité aiguë ne semble pas, à elle seule entraîner de décès, mais elle induit un retard thérapeutique qui peut être péjoratif pour trois patients. Une neurotoxicité tardive est observée pour deux patients (sévère pour l'un et modérée pour l'autre), tous deux avaient des troubles neurocognitifs dès la prise en charge et ceux-ci étaient partiellement améliorés par le traitement pour l'un. Nous mettons en évidence que la corticothérapie pré-biopsique, le sous type histologique dans la classification de Kiel ou celle de la WF, la présence d'un effet de masse en neuroimagerie et la dose de MTX pourraient constituer des facteurs de réponse à la chimiothérapie d'attaque, que le seul facteur de réponse au traitement d'entretien est un rapport taux de LDH dans le LCR / taux de LDH plasmatique inférieur à 0,3. Les facteurs pronostiques de survie seraient la possibilité d'arrêter la corticothérapie avant la biopsie, un délai de moins de 7 ou de 8 jours entre l'apparition des signes neurologiques et le premier examen neuro radiologique, le taux de Protéine C Réactive < 5 mg/l, le délai entre les signes neurologiques et le premier examen neuroradiologique de moins de 7 ou 8 jours, la réponse complète ou partielle au traitement d'attaque, la réponse complète et la réponse complète ou partielle au traitement d'entretien. Nous discutons ces résultats.

Discussion : Après un bref rappel des éléments de présentation, de diagnostic et de modalités évolutives des LCPs, nous abordons les possibilités thérapeutiques de la maladie par un exposé puis une tentative de comparaison des modalités jusque là étudiées, celle-ci restant limitée du fait de l'absence de comparaison directe de protocoles thérapeutiques. Ensuite nous rassemblons les facteurs pronostiques établis par les travaux antérieurs et devant être pris en compte par les prochains. Nous abordons enfin les différentes hypothèses étiopathogéniques et évoquons le possible rôle des cellules souches cérébrales ainsi que de certains micro-organismes et d'une « inflammation » préalable du SNC.

Conclusion : L'identification de facteurs de réponse aux traitements à partir des éléments du bilan initial et des données de leurs évolutions sous traitement, ainsi que celle des facteurs de toxicité et de l'évolution, devraient permettre une meilleure adaptation thérapeutique, cette dernière pourrait encore être améliorée par la détermination des facteurs prédictifs de survenue d'une toxicité ayant un retentissement sur la durée et la qualité de survie.

TITRE EN ANGLAIS

Primary Cerebral Lymphoma of adult without immunodeficiency. Prognosis Factors. Report on a retrospective study of 31 patients homogeneously treated.

THESE DE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2002.

MOTS CLEFS

Lymphomes primitifs du système nerveux central. Chimiothérapie avec recours à une radiothérapie en cas d'échec. Leucoencéphalopathie. Facteurs pronostiques. Méthotrexate. Homocystéïnémie. Cellules souches.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54 505- VANDOEUVRE LES NANCY Cedex