



HAL
open science

Imagerie des lymphomes cérébraux primitifs : étude des cas atypiques au diagnostic dans une série rétrospective de 108 patients

Doriane Dubuis-Madelski

► To cite this version:

Doriane Dubuis-Madelski. Imagerie des lymphomes cérébraux primitifs : étude des cas atypiques au diagnostic dans une série rétrospective de 108 patients. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297675

HAL Id: hal-03297675

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297675v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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-thesesexercice-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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Doriane DUBUIS-MADELSKI

le 4 mars 2019

Imagerie des lymphomes cérébraux primitifs. Etude des cas atypiques au diagnostic dans une série rétrospective de 108 patients.

Examineurs de la thèse :

Président : M. le Professeur René ANXIONNAT

Juges : M. le Professeur Luc TAILLANDIER

M. le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Mme le Docteur Emmanuelle SCHMITT

M. le Docteur Laurent HENNEQUIN



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS EMERITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENESE

1^{er} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

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

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ -

Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIENE

1^{er} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTE PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIETE

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

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCEROLOGIE, GENETIQUE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHESIOLOGIE, REANIMATION, MEDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

1^{er} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^e sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

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

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -

Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteure Aurore PERROT - Docteur Julien BROSEUS - Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE - Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1° sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure ~~Nicla~~ SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2° sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONÉTIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1998)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur René ANXIONNAT,
Professeur de Radiodiagnostic et Imagerie médicale**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous avons eu le privilège et la satisfaction de travailler et apprendre à vos côtés lors de notre internat.

Qu'il nous soit possible ici d'exprimer toute notre gratitude et notre plus profond respect. Un grand merci pour votre aide et vos conseils.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER,
Professeur de Neurologie et neuro-oncologie,**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE,
Professeur en Anatomico-cyto-pathologie,**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge,

**Madame le Docteur Emmanuelle SCHMITT,
Docteur en Radiodiagnostic et Imagerie médicale,**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce sujet d'étude, de nous avoir toujours conseillé et fait autant apprécier la neuroradiologie. Merci pour ces temps de formation précieux.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge,

**Monsieur le Docteur Laurent HENNEQUIN,
Docteur en Radiodiagnostic et Imagerie médicale,**

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et espérons qu'il saura retenir votre intérêt.

Nous vous remercions de nous avoir acceptés à plusieurs reprises dans votre service, pour ces temps d'apprentissages enrichissants et cette bonne ambiance inégalable. Nous avons hâtes de poursuivre ce parcours au sein de votre équipe bienveillante.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A mes Maîtres d'Internat,

Monsieur le Professeur Alain Blum

Monsieur le Professeur Serge Bracard

Madame le Professeur Valérie Croisé-Laurent

Monsieur le Professeur Denis Régent

Et à leurs collaborateurs qui ont participé à ma formation :

Aux Docteurs Isabelle Quirin, Rémi Duprès, Toufik Batch, Adriana Muntean, Olivier Bruot, Jafar Saad, Eric Gaconnet, Vincent Lombard, Jacques De Verbizier ainsi qu'à toute l'équipe du service de Radiologie du CHR de Metz.

Aux Docteurs Marie-Agnès Gallois, Frédéric Geissler, Matthieu Bayle, Auréline Viard et Pascale Bach, ainsi qu'à toute l'équipe du service de Radiologie pédiatrique et d'Imagerie à la Maternité.

Aux Docteurs Sophie Planel, Foteini Filippetti, Jean Even, Liang Liao, Anne-Laure Derelle, Laure Rivail, Romain Tonnelet, Florence Beuret, ainsi qu'à l'ensemble de l'équipe du service de neuroradiologie.

Aux Docteurs Matthias Louis, Rachid Kechidi, Pedro Teixeira, Waled Abou Arab, Charles Lombard, Romain Gillet, Edouard Germain, Aymeric Rauch ainsi qu'à toute l'équipe du service d'imagerie Guilloz.

Aux Docteurs Samuel Tissier, Andrea Sido, Damien Mandry, Alix Martin-Bertaux, Isabelle Petit, Xavier Orry, Clémence Balaj, Stéphanie Bravetti, Marie Lafitte ainsi qu'à toute l'équipe du service de radiologie Brabois Adultes.

Aux Docteurs Alexandre Oliver, Benoît Osemont, Christophe Barbier, Christophe Bazin, Sylvie Béot, Hervé Boccaccini, François Jausset, Marie-Alexia Ottenin, Jean-Baptiste Meyer, Cécile Lefèvre Tissier, Guillaume Lux, Caroline Sellal, ainsi qu'à toute l'équipe de Radiolor et du service d'imagerie de la clinique Louis Pasteur.

Veillez recevoir, Madame, Monsieur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A tous mes co-internes de radiologie,

A Soso (Tic et Tac !), Ayla et sa bonne humeur permanente, Julia, Marie, Gauthier, Pierre, Alexandre, Matthias et Marie, merci pour ces 5 années mouvementées mais dans une bonne ambiance.

A Charles, Romain, Edouard, Omar, Christophe, vous êtes de grands chefs maintenant mais je garderai toujours un bon souvenir de vous en tant que co-internes, merci !

A mes co-internes plus jeunes mais certainement plus instruits Mehdi (on se retrouvera un lundi ;) !), Hélène (mon p'tit !), Céline (même si tu t'appelles pas Vodrig je ne te déteste pas trop), Julie-Anne, Tanguy (j'attends toujours ton rhum), Andréa (reviens donc à Metz), Aurélie et Olivier (best référents ever), François R (et nos longues discussions aux pauses dej), Pauline (la plus jolie en robe blanche), François Z, François A, Eve, Hélène, Sophie, Gauthier et tous les autres.

A ma famille,

A Damien (aka Martin), mon futur mari, qui partage ma vie depuis l'adolescence, qui n'a aucun lien avec la médecine mais récite par cœur les os du carpe tant il m'a fait réviser pour réussir les concours de première et sixième années, qui a continué à s'occuper de moi avec bienveillance chaque jour malgré ma fatigue et mon humeur parfois (souvent ?) exécration. Je suis comblée d'avoir autant de beaux projets avec toi, tu es la personne la plus fabuleuse que je connaisse et tu m'inspires chaque jour par ta créativité et ton ingéniosité (géniiiiiiiie). Je t'aime plus que tout, même plus que les sushis et le sport réunis !

A mes parents, un immense merci de m'avoir permis de faire ces longues études en me soutenant chaque année, en me gardant éveillée en lendemain de garde sur la route en m'appelant, à m'avoir donné l'envie de conclure ces études pour vous rendre fiers comme je le suis de vous. Vous m'avez donné le goût d'apprendre et aiguisé ma curiosité et je vous aime fort pour cela et le reste.

A Sarah, ma petite sœur de cœur. Merci pour tous ces moments inégalables de notre enfance et actuels. Tu as montré un soutien incroyable envers moi et tu as toujours répondu présente pour le moindre mauvais coup. Même si la guerre des trottoirs et les batailles d'escargots ont laissé des séquelles, tu es la plus précieuse du monde. Je t'aime.

A ma Babcia, ma grand-mère polonaise, qui a soutenu mon parcours autant qu'elle le pouvait en nous concoctant chaque dimanche des petits plats polonais dont elle avait le secret. C'est sûrement à cause de toi que je ne pense qu'à manger 23H/24.

A ma tante Danièle, un grand merci pour ton soutien et ta présence le jour J. La famille est grande mais tu as toujours été la plus investie et je t'en remercie.

A Marie-Claire et Didier, mes 2^e parents, chaque moment avec vous est précieux et j'ai déjà hâte de vous revoir (même si je n'ai pas eu de tartare de saumon home-made à Noël). Merci pour tout.

A Angeline et Quentin, je vous aime encore plus depuis que vous êtes devenus sportifs. Encore un effort et vous serez presque aussi forts que moi ;).

A mes amis,

A Claire, la plus canon des designers d'intérieur (on dit architecte ?). Nos lundis sushis-Harry vont me manquer, mais je ne doute pas que tu auras ta place réservée dans la future maison. Dobby aime fort créature.

A Marie, qui n'oublie jamais sa petite ville et ses amis malgré les projecteurs des fashion weeks parisiennes et la jet-set, tu es une mine de talent et je crois en toi autant que tu as cru en moi. Tu es merveilleuse.

A Marylou, Filou (et bientôt Martin), mes amis d'enfance qui ont toujours montré une hospitalité hors pair notamment pour me donner un toit quand j'allais (de gaieté de cœur évidemment) aux bases physiques et autres cours de radiologie dans la capitale. Votre histoire continue d'inspirer la nôtre, vous êtes géniaux.

A Jaimie, l'amour de ma vie numéro 2. Je remercie la vie de t'avoir mise sur mon chemin. J'ai hâte de te voir comblée avec ta princesse, tu le mérites tellement.

A Sandrine, tu es un vrai exemple pour moi à tout point de vue. Vivement notre prochain city-trip ou voyage plus lointain (tant qu'on ne refait pas une randonnée atroce de 13h quasi-verticalement ça me va).

A Amandine, l'aide-soignante au level de psychiatre, tes histoires me font toujours mourir de rire et j'ai hâte de pouvoir te voir bien plus souvent qu'actuellement, tu me manques terriblement.

A Julie, bourrinator aux multiples casquettes, l'une des femmes que je respecte le plus pour avoir plus de biceps que moi (^^). Tu es une dessinatrice-illustratrice de talent en plus d'être une sportive et combattante accomplie. Mon respect est éternel, Osu !

A Olivier, mon meilleur pote, qui excelle autant dans les arts martiaux que dans l'haltérophilie, j'ai toujours un souvenir très particulier de toutes ces soirées qu'on a pu faire et qui ont toujours plutôt mal tourné. Merci pour ton soutien pendant toutes ces années !

A David et sa chérie Maud, je me souviens encore de nos pauses déjeuner en P1 avachis dans les couloirs à parler jeux vidéo et films à tout va. Tu récitais mieux les répliques de Star Wars que les cours de biochimie et pour ça tu as mon respect éternel. J'espère vraiment que l'on pourra travailler ensemble un jour. Maud, j'ai hâte de te connaître encore mieux !

A Loïc, petit gendarme baroudeur aux histoires dingues et maître des tractions strictes, un merci pour ton soutien mais un encore plus gros pour ton abonnement Netflix, ça compte beaucoup. T'es un frère !

A Chris et Estelle, tous les deux aussi doués l'un que l'autre dans la capture d'images, je suis pressée de jouer à nouveau avec toi Estelle mais pas avec Chris, encore moins à Street Fighter, une humiliation, pas deux ! Vous êtes géniaux.

A Clémence, ma dentiste et amie depuis le lycée, et à ton homme, je vous souhaite le meilleur et vous avez l'air bien parti. Tu es la plus douce des arracheuses de dents ! A très vite pour un bon resto.

A Ophélie, si tous les policiers étaient comme toi, ça m'aurait presque plu comme carrière ahah. Merci pour ton soutien !

A Lucie, la seule qui m'a toujours vraiment comprise, interne en réa (une vraie sauveuse), crossfiteuse chevronnée, voyageuse. Heureuse d'avoir pu partager ma passion incomprise pour le sport avec toi ! Bon courage pour ta thèse.

A Hélène, cardiologue renommée du Sud, j'adore te retrouver par hasard sur une plage en France pour siroter un cocktail en regardant le soleil se coucher. On se reverra très vite !

Aux chéris de mes amies, parce que c'est grâce à vous (aussi) qu'elles sont heureuses, à Loulou, Georges, et Alex.

A Paco, peut-être que j'arriverai un jour à passer le permis moto pour que tu puisses partir loin devant moi en rigolant. En attendant je préfère les balades en kayak à Esparron !

A Coco, dont l'humour n'a plus à faire ses preuves. Hâte de te revoir.

A Vincent, arrête de t'entraîner avant de soulever des buildings ! Les souvenirs de nos entraînements dans le garage Gym de Teva ne s'effaceront jamais, dans 15m2 en plein hiver

avec des barres d'haltéro d'où pendaient des glaçons, à courir des km dehors avec une kettlebell de 16kg pour avoir le droit d'emporter le plaid avec. Vivement que tu reviennes dans le coin !

A Julien, Micka, Laura, et leurs 2 bouts de choux, nos repas entre amis sont des moments privilégiés que j'adore et me font déconnecter. A très vite, merci !

A France et Steeve et leur jolie Jade, vous me manquez terriblement, merci de t'occuper des fleurs de mon mariage :D, tu es talentueuse et d'une gentillesse incomparable.

A mes amis du Taekwondo, je pense fort à vous et il me tarde de reprendre sérieusement les arts martiaux (la bagarre !), à Aubiniolovitch, Hélène, Tid, Gaëlle, Guillaume...

A mes amis et coachs du CrossFit, merci de me donner tous les jours l'envie de me dépasser (sauf les jours où j'ai la flemme), merci à Bobby, Stéphanie, Vanou, Micka, Marcus, Aurélie, Pasquale, Florian, Florent, Nath, Pauline, Mélanie, Lolo, Loïc, Lolo bis, Simon, Vincent, Teva, Alex, Marie, Clément, Carole, Eric, Barbie et tous les autres.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

- **Résumé**

- **Présentation générale et Introduction**
 1. Généralités et épidémiologie
 2. Tumorigénèse et histopathologie
 3. Anatomopathologie
 4. Présentation clinique
 5. Données d'imagerie
 6. Traitement
 7. Objectifs de l'étude

- **Article en Français**

- **Article en Anglais**

- **Bibliographie**

- **Annexes**

RESUME

Contexte et objectif :

Les lymphomes primitifs cérébraux (LCP) sont des tumeurs rares qu'il convient de reconnaître pour adapter la stratégie thérapeutique. L'aspect typique bien connu des LCP en imagerie permet d'évoquer le diagnostic et d'adapter la prise en charge, avec notamment la réalisation d'une biopsie stéréotaxique pour confirmation histologique avant traitement. Notre étude visait à décrire les formes atypiques de LCP en imagerie au diagnostic quant à leur morphologie, leur localisation et leur extension, et d'évaluer la fréquence et le rôle des atypies dans les erreurs diagnostiques.

Matériel et méthodes :

Notre étude monocentrique rétrospective a inclus 108 patients atteints de LCP prouvé histologiquement et suivis au CHRU de Nancy entre janvier 2010 et juin 2018, majoritairement immunocompétents. La population obtenue a été divisée en plusieurs groupes distincts : les formes typiques, les atypies morphologiques, de localisation et d'extension, ces catégories ne s'excluant pas mutuellement. Une analyse multivariée par régression logistique a étudié les variables d'imagerie en fonction de la présomption diagnostique initiale.

Résultats :

Seulement 35 patients (32,4% des patients inclus) avaient un profil typique de LCP en imagerie, contre 54 patients (50%) avec au moins une atypie morphologique, 35 patients (32,4%) avec des atypies de localisation et 23 patients (21,3%) avec une extension tumorale inhabituelle. La présence d'atypies morphologiques augmentait significativement le risque d'erreur diagnostique initiale ($p = 0,003$, OR = 0,26) Des remaniements nécrotiques étaient présents chez 27 patients et hémorragiques dans 9 cas. Le cortex était atteint dans 13 cas. Un cas de lymphomatose cérébrale a été décrit. Une atteinte méningée était présente chez 13 patients. Des localisations et extensions rares étaient relevées, dont une extension au CAI.

Conclusion :

Notre étude a retrouvé une grande fréquence de formes atypiques de LCP notamment chez les patients immunocompétents pouvant être source d'erreurs diagnostiques et de prise en charge.

INTRODUCTION

Généralités et épidémiologie :

Les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) sont des tumeurs rares entrant dans le cadre des lymphomes primitifs du système nerveux central, qui atteignent en sus les méninges, l'œil et la moelle épinière, sans atteinte systémique associée. Ce sont des tumeurs non Hodgkiniennes de type lymphome B diffus à grandes cellules dans plus de 95% des cas (1), représentant 3 à 5% des tumeurs cérébrales primitives et 1% des lymphomes non Hodgkiniens. Les LCP correspondent à 2% de l'ensemble des tumeurs du SNC. (2,3)

Les sujets âgés sont majoritairement atteints avec une médiane d'âge au diagnostic de 65 ans chez l'immunocompétent, versus 35 ans chez l'immunodéprimé. L'incidence était en constante progression ces 10 dernières années (5/1 million d'habitants) (4), ayant triplé entre 1973 et 1984, avec une tendance récente à la stabilisation (aspect en plateau de la courbe de croissance de l'incidence) d'après la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results database). (5) L'incidence augmente toutefois toujours progressivement chez les patients les plus âgés (> 70 ans).

Les seuls facteurs favorisants connus correspondent à une immunodépression acquise (VIH, transplantations) ou congénitale (syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome ataxie-télangiectasie et syndrome lymphoprolifératif lié à l'X notamment).

Le sex ratio est en défaveur des hommes chez les patients immunodéprimés VIH+ (7,4H / 1F) alors que l'atteinte est globalement homogène entre les hommes et les femmes dans la population immunocompétente (1,2H / 1F). (6) Depuis l'avènement des thérapies antirétrovirales combinées (HAART = « Highly Active Antiretroviral Therapy »), l'incidence des LCP chez les patients VIH+ est en nette diminution.

Tumorigénèse et histopathologie :

L'étude de la différenciation des cellules lymphoïdes de la lignée B apporte des éléments pour comprendre l'histogénèse des lymphomes du SNC. La première étape de ce processus correspond à l'assemblage des segments des gènes V, D et J des chaînes légères et lourdes des gènes des immunoglobulines au sein de la moelle osseuse (7). Si l'assemblage est réalisé avec succès, les cellules B natives quittent ensuite la moelle osseuse pour poursuivre leur maturation au sein des centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), lieu de présentation de divers antigènes aux cellules B afin de tester et d'améliorer l'affinité de leurs récepteurs (BCRs = B-cells Receptors) aux antigènes.

Il s'ensuit un mécanisme d'hypermutation somatique (SHM = Somatic HyperMutation) dans les régions V des chaînes légères et lourdes des immunoglobulines, permettant de différencier progressivement les BCRs en fonction des divers antigènes rencontrés en augmentant ou en diminuant leur affinité (8). Ces processus de maturation nécessitent la présence concomitante d'antigènes spécifiques, de cellules présentatrices d'antigènes, de lymphocytes T et de la protéine BCL6, dont le gène est fréquemment transloqué ou muté dans les lymphomes B. La cellule B entrera normalement en apoptose si la différenciation a

présenté des anomalies. Dans le cas contraire, elle pourra quitter les centres germinatifs à la fin de la SHM, poursuivre le processus de recombinaison des immunoglobulines puis terminer sa différenciation en cellule mémoire ou cellule B plasmatisée.

Les cellules lymphomateuses retrouvées dans les LCP ont des similarités morphologiques avec les centroblastes, ainsi que des arrangements des gènes des immunoglobulines prouvant leur participation au moins partielle au processus de SHM au sein des centres germinatifs (9). Elles expriment les marqueurs de surface de la lignée B, et notamment dans la majorité des cas CD19, CD20 et CD79a. D'autres marqueurs sont moins fréquemment exprimés, comme CD10 dans 10 à 20% des cas, BCL6 dans 60 à 80% et BCL2 dans 56 à 93% des cas. Toutes les étapes de la différenciation des cellules de la lignée B, et notamment la SHM, sont susceptibles de générer une erreur dans la séparation des doubles brins d'ADN et des mutations tumorigènes. Les translocations de gènes liés aux immunoglobulines de surface sont fréquentes au sein des LCP, et notamment de BCL6, dont la surexpression est associée à une survie moins longue et à des formes tumorales plus souvent réfractaires au traitement (10).

L'origine des LCP est toujours discutée. L'hypothèse la plus fréquemment admise est celle d'une naissance des cellules tumorales directement au sein du SNC, les cellules lymphoïdes B pouvant être recrutées en intracérébral secondairement à une réaction immunitaire locale et pouvant y rester longtemps, avant d'éventuellement muter. Mais certains indices évoquent une possible origine systémique du lymphome, avec des cellules tumorales ayant échappé aux régulations du système immunitaire au sein des centres germinatifs et s'étant ensuite installées dans le SNC. Ces deux mécanismes sont probables, néanmoins à l'heure actuelle, aucune molécule d'adhésion cellulaire ni chémokine à tropisme

cérébral n'ont été mises en évidence dans le développement des LCP, en défaveur de la seconde hypothèse (11).

Certaines études en biologie moléculaire ont prouvé le rôle de la voie de signalisation cellulaire Janus Kinase (JAK)/STAT dans la médiation des cellules tumorales. Le taux des interleukines IL-4 et IL-10, impliquées dans ce processus et dans la prolifération des cellules B, est significativement augmenté dans le microenvironnement tumoral et notamment à proximité des vaisseaux sanguins. Une concentration intra-tumorale élevée de transcrits de JAK1 est souvent présente dans les LCP (12).

L'épigénétique a également un rôle dans la pathogénèse des LCP, via les mécanismes d'hyperméthylation régulant l'activité de certains gènes. La présence d'une hyperméthylation du promoteur du gène MGMT dans les LCP a été corrélée à une meilleure survie globale chez les patients traités par de hautes doses de chimiothérapie, et à une meilleure réponse tumorale au temozolomide chez les patients les plus âgés ou en rechute. Le rôle des microARNs dans la pathogénèse des LCP et en tant que biomarqueurs a été également mis en exergue dans plusieurs études, avec des taux plus élevés de certains microARNs dans le LCR (miR-19, miR-21, miR-92) que dans des pathologies inflammatoires du SNC (13).

En conditions physiologiques, le parenchyme cérébral est quiescent sur le plan immunologique. Dans de nombreux cas de LCP, l'histologie montre une réponse inflammatoire avec une infiltration péri-tumorale de cellules T et de macrophages activés par la présence de divers antigènes, notamment à proximité des structures vasculaires. La réaction inflammatoire peut précéder ou être concomitante à la progression tumorale, représentant la première réponse immune de l'organisme contre le LCP et expliquant partiellement les formes pseudo-démyélinisantes et l'inflammation parenchymateuse parfois

visibles en imagerie. Une infiltration péri-lésionnelle de cellules T CD8 activées est associée à un meilleur pronostic global et suggère l'efficacité potentielle d'immunothérapies stimulant la médiation de la réaction cellulaire T (14, 15).

Anatomopathologie :

Les lymphomes primitifs du SNC correspondent à un groupe homogène sur le plan de l'histogénèse et de l'immunohistochimie. On retrouve en histologie dans l'ensemble des LCP une prolifération lymphocytaire élevée, à tropisme vasogénique. Les lymphomes B diffus à grandes cellules représentent 80 à 90 % des LCP. D'autres variétés histologiques sont plus anecdotiques : les lymphomes de Burkitt, les lymphomes T anaplasiques à grandes cellules, les lymphomes de bas grade, les lymphomes de Hodgkin primitifs et les lymphomes à cellules T périphériques.

Macroscopiquement, les tumeurs sont de taille et de texture variables, généralement bien circonscrites et de plus de 2 cm de diamètre, fermes ou friables. La couleur peut être blanchâtre homogène ou hétérogène à centre nécrotique brunâtre et plages jaunes rosées avec remaniements hémorragiques. Les limites avec le parenchyme cérébral sain sont parfois imprécises, rappelant le caractère infiltrant de la lésion.

Au niveau microscopique, les cellules tumorales présentent un angiocentrisme caractéristique, formant des manchons cellulaires à l'intérieur et au pourtour des structures vasculaires cérébrales. Leur cytoplasme est peu abondant et les figures mitotiques en nombre variables. L'infiltration du parenchyme cérébral adjacent se fait soit via des cellules tumorales isolées, soit via de petits regroupements cellulaires peu cohésifs. Une réaction microgliale et

astrocytaire focale est souvent observable, avec des infiltrats de lymphocytes T CD4 activés et de macrophages. L'immunohistochimie est devenue incontournable à la confirmation diagnostique. Les cellules tumorales expriment les antigènes CD45 (antigène commun aux leucocytes), CD20, CD79a et CD3. La majorité des tumeurs sont positives à l'antigène Bcl2, souvent également à Bcl6 et à MUM-1, indiquant un stade de différenciation tardif au sein des centres germinatifs ou précocement après leur départ des centres germinatifs.

Présentation clinique :

La symptomatologie développée par les patients souffrant de LCP est variée, dépendante de la topographie des lésions, d'évolution souvent lente et insidieuse, parfois révélée sur le mode aigu par des crises convulsives ou des déficits moteurs brutaux. D'après la littérature, les déficits focaux sensitivo-moteurs sont les plus fréquemment retrouvés (70% des patients), suivis par les atteintes neuropsychiatriques avec troubles du comportement (43%), l'hypertension intracrânienne (33%) et l'épilepsie partielle ou généralisée (14%) (16). L'atteinte méningée et notamment des leptoméninges est souvent fréquente au diagnostic, dans 11 à 20% des cas, mais souvent sans aucune traduction clinique ou en imagerie, alors uniquement détectable par l'analyse du LCR. Une infiltration lymphomateuse endoculaire associée est présente chez 15 à 25% des patients, de diagnostic souvent différé à l'examen ophtalmologique en raison d'une symptomatologie insidieuse, associant à des degrés variables un flou visuel, une sensation de « membranes flottantes », des douleurs orbitaires et une photophobie. L'examen à la lampe à fente et le fond d'œil sont systématiquement recommandés dans l'évaluation initiale du LCP. En cas de suspicion d'atteinte oculaire, l'analyse en cytométrie de flux du liquide de vitrectomie permet de confirmer le diagnostic,

notamment en retrouvant une élévation des taux des chémokines CXCL13 et IL-10, très spécifiques des atteintes lymphomateuses du SNC. Les signes systémiques B sont exceptionnellement décrits en cas de LCP.

L'âge des patients et leur état général au moment du diagnostic, évalués par le Performans Status, sont reconnus comme étant les facteurs pronostics cliniques les plus probants.

Données d'imagerie :

En imagerie, les LCP sont typiquement décrits comme des lésions sous corticales localisées dans la substance blanche profonde périventriculaire, le corps calleux et les noyaux gris centraux (17). Ces tumeurs hypercellulaires présentent classiquement au scanner une hyperdensité spontanée marquée par rapport à la substance grise, et en IRM un relatif hyposignal T2 et un hypersignal diffusion avec restriction importante de l'ADC (ADC tumoral / ADC substance blanche saine ≈ 0.5). Leur rehaussement est homogène et intense, plus rarement en cocarde, cet aspect est notamment rencontré chez les patients immunodéprimés (5-6). L'atteinte est unifocale dans 70% des cas dans la littérature, contre 30% d'atteintes plurifocales, souvent rencontrées chez l'immunodéprimé mais non rares chez l'immunocompétent. Il existe généralement un œdème périlésionnel avec effet de masse relativement peu marqués eu égard à la taille de la lésion.

Certaines présentations plus atypiques rendent parfois délicat le diagnostic différentiel avec d'autres lésions, les tumeurs gliales de haut grade et les métastases notamment. Un rehaussement hétérogène ou une composante nécrotique, rares dans le cadre des LCP, sont en effet plus fréquemment retrouvés dans les glioblastomes ou les lésions secondaires. Les

atteintes leptoméningées ou diffuses peuvent poser le problème d'une maladie granulomateuse ou d'une étiologie infectieuse.

L'imagerie IRM avancée permet d'apporter des éléments supplémentaires d'orientation vers le diagnostic de LCP, avec notamment en diffusion une restriction de l'ADC traduisant le caractère hypercellulaire du LCP qui n'est pas retrouvé dans la plupart des autres tumeurs, en particulier les lésions gliales. La spectroscopie met en évidence un pic de choline et de lipides et une augmentation du rapport choline / créatine (18), mais ces aspects ne sont pas très spécifiques. La courbe de perfusion montre classiquement un volume sanguin cérébral relatif tumoral normal ou discrètement augmenté (x 1 ou 2) par rapport à la substance blanche saine, avec un croisement de la ligne de base après le premier passage, témoignant de l'hyperperméabilité capillaire avec extravasation du produit de contraste vers le secteur interstitiel (rupture de la BHE). Cet aspect est inconstant mais assez spécifique des LCP par rapport aux autres tumeurs cérébrales notamment gliales.

Une réponse complète en imagerie après 2 lignes de chimiothérapie est prédictive d'une meilleure survie globale et survie sans progression (19).

Traitement :

Ces tumeurs sont agressives avec un taux de survie variant de 20 à 40%, toutefois en augmentation progressive ces dernières années. Le traitement habituel repose sur la chimiothérapie, comprenant du Méthotrexate, plus ou moins associée à la radiothérapie et à l'auto greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les formes récidivantes ou à haut risque (4). L'absence de gain en termes de survie et le rapport bénéfices/risques sont en

défaveur d'un traitement chirurgical associé, non indiqué en cas de LCP. En effet, le caractère plurifocal et infiltrant des LCP tend à sous-estimer l'extension tumorale au-delà des marges tumorales visibles macroscopiquement (20). L'exérèse chirurgicale garde quelques indications en cas de lésions volumineuses responsables d'un engagement cérébral.

Avant de débiter le traitement, le diagnostic doit être prouvé histologiquement par biopsie stéréotaxique (gold standard). L'imagerie joue un rôle important pour évoquer précocement le diagnostic et proposer une prise en charge adaptée en évitant une corticothérapie pouvant négativer les prélèvements histologiques (21) ou une intervention chirurgicale non indiquée. En cas de traitement initial par corticostéroïdes et si la biopsie réalisée au décours se révèle négative ou en faveur d'une rémission, il est recommandé de réaliser une seconde biopsie différée, a fortiori lorsque l'IRM montre une progression tumorale (22).

Les patients nouvellement diagnostiqués se voient proposer une chimiothérapie d'induction en première ligne à base de hautes doses de méthotrexate. Une éventuelle relation dose-effet n'a pas encore été mise en évidence, une dose de 1 à 8 g/m² de méthotrexate étant suffisante pour que le traitement franchisse la barrière hémato-encéphalique (23). D'autres agents cytotoxiques sont fréquemment associés au méthotrexate, comme la cytarabine, l'ifosfamide ou la vincristine. Plusieurs études ont prouvé l'intérêt du rituximab dans le traitement des lymphomes systémiques, et en association en 2^e ligne de chimiothérapie dans le cadre des LCP, combiné au méthotrexate et à la cytarabine (24). Le rituximab pris isolément permettrait également un gain en survie dans les formes réfractaires ou récidivantes des LCP (25). D'autres immunothérapies basées sur des anticorps anti-CD20 sont à l'essai, comme l'obinutuzumab.

La radiothérapie complémentaire est discutée en fonction des études, mais n'est pas recommandée isolément en première ligne de traitement. Elle a montré son utilité en termes de survie en tant que traitement de consolidation post-chimiothérapie chez les patients jeunes (avant 60 ans) (26).

La chimiothérapie haute dose associée à la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques a prouvé son efficacité en cas de rechute de la maladie après chimiothérapie initiale classique et dans les formes réfractaires, avec une survie médiane de 58,6 mois pour les patients ayant reçu ce traitement versus 18,3 mois dans la population globale des LCP (27). Malgré des taux de réponse tumorale relativement élevés et en progression avec ces thérapeutiques multimodales, environ la moitié des patients répondeurs présenteront une rechute tumorale ultérieure (avec une médiane dans les 10 à 18 mois après la rémission), et un tiers des patients seront réfractaires au traitement (28). Le pronostic des formes réfractaires ou en rechute reste très faible, avec une survie médiane estimée à 2 mois en l'absence de traitement de seconde ligne.

Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude était d'identifier les formes atypiques des lymphomes cérébraux primitifs, tant dans leurs caractéristiques morphologiques, leurs localisations et leurs extensions, avec leur fréquence et leur impact sur la présomption diagnostique initiale.

PATIENTS ET METHODES

Patients :

Nous avons revu dans cette étude rétrospective monocentrique réalisée au CHRU de Nancy l'ensemble des données radiologiques (scanner et IRM) des patients atteints de lymphome cérébraux primitifs entre janvier 2010 et juin 2018, dont l'histologie a été prouvée par une biopsie ou une pièce opératoire. Les cas ont été recrutés à partir des résultats histologiques des laboratoires d'anatomopathologie de l'hôpital Central et de Brabois adultes, puis confrontés aux données d'imagerie du PACS Synapse Fuji du service de neuroradiologie de l'hôpital central de Nancy si disponibles.

Ainsi, 124 patients ont été initialement recrutés (**Tableau 1**). 16 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : imagerie indisponible (n = 1), atteinte du SNC sans atteinte cérébrale (n = 2), diagnostics différentiels incluant les lymphomes secondaires (n = 13).

108 patients atteints de LCP avec données radiologiques disponibles ont finalement été inclus. Le sexe des patients, leur âge au diagnostic, leur immunocompétence, leur symptomatologie clinique initiale et leur décès (si directement imputable au lymphome ou à son traitement) ont été recueillis pour les données démographiques. Le diagnostic initialement suspecté en imagerie, l'histologie finale, l'évolution sous traitement et les complications neurologiques ont été évaluées pour chaque patient à partir de leur dossier sur le logiciel DxCare.

Données d'imagerie :

Les données radiologiques concernant l'ensemble des examens réalisés (CT et IRM) portaient sur la topographie des lésions (infra et/ou supra tentorielles), leur profondeur par rapport au cortex en précisant leur localisation lobaire, leur caractère uni ou plurifocal, et leur évolutivité.

En scanner, la densité spontanée et le rehaussement après injection IV de produit de contraste iodé ont été décrits. En IRM ont été évalués les différents signaux en pondérations T1, T2 – FLAIR, diffusion (avec évaluation qualitative de l'ADC si disponible) et T1 après injection de gadolinium, l'existence d'un œdème périlésionnel et d'un effet de masse. Les courbes de spectroscopie et de perfusion ont été analysées lorsqu'elles étaient disponibles, pour un nombre restreint de patients car non systématiquement réalisées.

Les formes typiques de LCP correspondaient à une atteinte sous corticale ou profonde péri-ventriculaire, nodulaire ou infiltrante, spontanément hyperdense au scanner avec rehaussement intense et homogène après injection de produit de contraste iodé ou gadoliné, en hypo ou isosignal T1, relatif hyposignal T2 – FLAIR, hypersignal diffusion avec restriction significative de l'ADC, et œdème périlésionnel avec un effet de masse modérés. La courbe de perfusion classique montrait une hypoperfusion avec dépassement de la ligne de base (hyperperméabilité capillaire). La spectroscopie retrouvait un profil tumoral habituel (pic de choline, de lipides et de lactates avec diminution du NAA et de la créatinine avec augmentation du rapport choline / créatine).

Les courbes de perfusion et l'analyse spectroscopique n'ayant pas été réalisées chez la majorité des sujets, ces variables n'étaient pas nécessaires pour classer un patient dans le

groupe des formes typiques. En revanche, un résultat inhabituel de ces variables fonctionnelles classait le sujet dans le groupe des atypies morphologiques.

Les critères d'atypies permettaient de distinguer 3 groupes distincts : les atypies au diagnostic morphologiques (densité ou signal différent de ceux attendus, forme, effet de masse ou courbes fonctionnelles inhabituelles), les atypies de localisation tumorale (en dehors des atteintes sous corticales profondes), et d'extension (atteintes intra ventriculaires, méningées ou autres). Un patient pouvait appartenir simultanément à un ou plusieurs de ces 3 groupes.

Analyse statistique :

Les données ont été analysées avec le logiciel R version 3.5.1. Les données qualitatives étaient exprimées en fréquences absolues et relatives (en %) et les données quantitatives par la moyenne et l'écart-type. La vérification de l'indépendance entre le diagnostic initial et une autre variable qualitative a été réalisée avec l'utilisation des tests de Fisher et du Khi^2 en fonction des données.

La réalisation de modèles logistiques univariés puis multivariés (sélection du modèle complet en fonction de la p-value de chaque modèle univarié avec un seuil de 20%, puis sélection du modèle final avec sélection stepwise en fonction de l'AIC) a été faite pour pouvoir mettre en évidence des éléments caractérisant les patients ayant le bon diagnostic initial de LCP par rapport à ceux n'ayant pas eu la bonne présomption diagnostique. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

RESULTATS

108 patients, 51 femmes et 57 hommes ont été inclus (sex ratio H/F = 1,1), avec un âge moyen au diagnostic de 65,8 ans [18 – 89 ans]. Seulement 7 patients (6,5%) étaient immunodéprimés au moment du diagnostic contre 101 patients immunocompétents (93,5%). 61 patients (56,5%) étaient décédés à la fin de l'étude, secondairement au lymphome ou à son traitement, 34 patients étaient en vie (31,5%) et 13 patients (12%) ont été perdus de vue sans information disponible sur leur état de santé en fin d'étude.

Les données démographiques ont été rapportées dans le **tableau 2**. Le groupe des formes typiques comportait 35 patients (32,4% des patients inclus) contre 73 patients (67,6%) dans le groupe des formes atypiques, la définition de forme typique ayant été très restreinte à la description classique du LCP en imagerie.

Nous avons retrouvé chez 54 patients (74% des formes atypiques) des atypies morphologiques, chez 35 patients (47,9%) des atypies de localisation tumorale et chez 23 patients (31,5%) des atypies d'extension. 39 patients (53,4 % des formes atypiques) présentaient une ou plusieurs atypie(s) dans l'un des 3 sous-groupes uniquement, 28 patients (38,4%) dans 2 sous-groupes d'atypies et 6 patients (8,2%) présentaient à la fois des atypies morphologiques, de localisation et d'extension.

Groupe des formes typiques :

35 patients (32,4%) avaient ainsi un profil tumoral typique de LCP en imagerie comme précédemment décrit, 18 femmes et 17 hommes (SR H/F = 0,9) avec un âge moyen au

diagnostic de 67,7 ans. La majorité des patients étaient immunocompétents, avec seulement 2 patients immunodéprimés ayant une présentation tumorale typique. Les lésions étaient infra et supra tentorielles chez 7 patients (20% des formes typiques), et supra tentorielles pures chez 28 patients (80%). L'atteinte était unifocale chez 14 patients (40%) et plurifocale chez 21 patients (60%). Les lésions tumorales étaient profondes périventriculaires chez 19 patients (54,3%), sous corticales à distance des surfaces épendymaires chez 7 patients (20%) et mixtes avec topographie sous corticale et périventriculaire chez 9 patients (25,7%).

En histologie, 62,9% (22 patients) des formes typiques correspondaient à un lymphome B diffus à grandes cellules bcl2+, 25,7% (9 patients) à des lymphomes B diffus à grandes cellules bcl2- non GC, 5,7% (2 patients) de phénotype GC+ bcl2- et 5,7% (2 patients) à des formes plus rares (lymphome de type NOS et CD30+).

Groupe des atypies morphologiques :

54 patients (74% des formes atypiques et 50% des patients inclus) présentaient au moins une atypie morphologique. L'âge moyen au diagnostic était en moyenne plus bas que chez les sujets à formes typiques de LCP, estimé à 54,5 ans.

Au niveau topographique, les lésions étaient supra tentorielles chez 45 patients (83,3% des patients aux atypies morphologiques), infra tentorielles chez 2 patients (3,7%) et mixtes chez 7 patients (13%). L'atteinte était unifocale chez 23 individus (42,6%) contre 31 atteintes plurifocales (56,4%). Les atteintes étaient profondes périventriculaires chez 21 patients (38,9%), contre 12 atteintes sous corticales (22,2%), et 14 atteintes mixtes (25,9%). Une atteinte corticale isolée ou associée était présente chez 13 patients (24,1%).

L'œdème périlésionnel était faiblement présent chez 4 patients (7,4%) et absent chez 1 patient (1,9%) ; l'effet de masse tumoral était peu marqué chez 9 patients (16,7%) et absent chez 3 patients (5,3%).

Des remaniements nécrotiques ont été observés chez 27 patients (50% des atypies morphologiques) dont 4 patients immunodéprimés et 23 patients immunocompétents, représentant l'atypie morphologique la plus fréquemment représentée y compris en l'absence de déficit de l'immunité.

Une composante hémorragique intra tumorale a été retrouvée chez 9 patients (16,7%), associant une hyperdensité spontanée marquée au scanner (densité entre 50 et 100 UH), un hyposignal T2* et un aspect variable en T1 et FLAIR. (**Figure 1**).

Un hypersignal T1 spontané faible isolé, sans remaniement hémorragique évident associé, a été noté chez 6 patients (11,1%) (**Figure 2**).

Une atteinte franchement infiltrante en « tâches de bougie » sans composante nodulaire ni effet de masse, concernait 4 patients (7,4%). A contrario, une volumineuse atteinte macronodulaire avec un effet de masse très marqué a été relevée chez un patient (1,9%) de 69 ans avec une tumeur hémisphérique droite s'étendant du cortex à la région périventriculaire, en isosignal FLAIR et prenant le contraste de façon hétérogène, révélée par un syndrome confusionnel (**Figure 3**).

Un œdème cortical en hypersignal T2 – FLAIR avec aspect tuméfié du cortex a été retrouvé chez 3 patients (5,6%) (**Figure 4**), dont l'un avec hypersignal T1 spontané cortical. Un signal FLAIR hétérogène avec plages en hyposignal et en hypersignal sans remaniement hémorragique ou nécrotique associé a été noté chez 3 patients (5,6%).

La prise de contraste était considérée comme typique lorsqu'elle était homogène et intense et atypique dans les autres cas. Trois patients présentaient une prise de contraste lésionnelle hétérogène punctiforme ou en mottes et 2 patients une prise de contraste linéaire perpendiculaire aux ventricules et aux surfaces épendymaires (**Figure 5**). Une patiente immunocompétente de 81 ans avait une prise de contraste peu marquée des espaces périvasculaires périventriculaires avec une atteinte infiltrante extensive symétrique de la substance blanche sous corticale, sans masse nodulaire, en hypersignal FLAIR, discret hypersignal diffusion et discrète augmentation de l'ADC, correspondant à une lymphomatose cérébrale (**Figure 6**). La courbe de perfusion était typique d'une atteinte lymphomateuse. L'anatomopathologie retrouvait un lymphome B diffus à grandes cellules Bcl2+ avec une infiltration tumorale dense et des amas périvasculaires de cellules rondes à rapport nucléocytoplasmique élevé.

La diffusion s'est révélée négative chez 1 patiente avec une atteinte supra tentorielle plurifocale touchant les noyaux gris centraux et le corps calleux, avec un ADC normal, un signal habituel sur les autres séquences et notamment un rehaussement intense et homogène, sans remaniement hémorragique rendant ininterprétable la diffusion. A noter que ces lésions ne présentaient également pas d'œdème périlésionnel ni d'effet de masse.

Le profil tumoral en spectroscopie n'était pas typique d'un LCP chez 1 patient (sur 5 courbes disponibles), avec diminution de la choline, du NAA et de la créatinine et pic de lipides. La courbe de perfusion s'est révélée atypique chez 3 patients sur 37 courbes disponibles, montrant une hyperperfusion tumorale avec augmentation du débit sanguin cérébral intra lésionnel à plus de 2 fois la normale.

Groupe des atypies de localisation tumorale :

35 patients (47,9% des formes atypiques et 32,4% des patients inclus) avaient une atteinte tumorale de localisation atypique. L'âge moyen au diagnostic, de 67,2 ans, était discrètement plus élevé que chez les sujets à formes typiques de LCP.

L'atteinte était supra tentorielle chez 26 patients (74,3% des patients de ce groupe), infra tentorielle chez 5 patients (14,3%), et mixte chez 4 patients (11,4%). La topographie infra tentorielle isolée était considérée comme une atypie topographique, les localisations tumorales habituelles touchant généralement la région supra tentorielle.

Les lésions tumorales intéressaient (au moins en partie) le cortex dans 20 cas (57,1%) et la région juxta corticale dans 5 cas (14,3%) (**Figure 2**).

Une atteinte isolée symétrique bi thalamique a été retrouvée chez 2 patients, et un patient présentait une atteinte unique de l'hypothalamus et de la tige pituitaire. Ces topographies plus rares n'étaient pas associées à un effet de masse pathologique. Les histologies en rapport étaient également marginales (LB diffus à grandes cellules BCl2 négatif, non GC et LB diffus à grandes cellules BCl2 négatif phénotype GC+).

Une atteinte infiltrante des plexus choroïdes a été relevée chez un patient, dans un contexte d'atteinte plurifocale périventriculaire, infra tentorielle et du septum pellucidum (**Figure 6**).

Groupe des atypies d'extension tumorale :

23 patients (31,5% des formes atypiques et 21,3% des patients inclus), dont l'âge moyen au diagnostic était de 59,1 ans, avaient une extension tumorale inhabituelle.

L'atteinte était supra tentorielle chez 16 patients (69,6%), infra tentorielle chez 3 patients (13%), et mixte dans 4 cas (17,4%). Elle était unifocale pour 8 patients (34,8%) contre 15 atteintes multifocales (65,2%).

Une extension épendymaire et intraventriculaire intéressait 6 patients, touchant principalement les ventricules latéraux, mais également le quatrième ventricule chez un patient par contiguïté avec une atteinte isolée du pédoncule cérébelleux moyen gauche. Cette atteinte infra tentorielle était la seule extension ventriculaire correspondant à une forme plus rare de LCP en histologie (lymphome B diffus à grandes cellules BCL2 négatif, non GC).

Chez 13 patients (56,5%) ont été retrouvées des extensions tumorales méningées (**Figure 7**), infiltrant majoritairement les leptoméninges et plus rarement les pachyméninges, avec un cas de durite falcarielle antérieure associée à une leptoméningite bi-fronto-calleuse. Un patient s'est compliqué de méningo-encéphalite avec pachyméningite et radiculite.

Une présentation initialement typique de LCP chez un homme de 55 ans avec atteinte supratentorielle des noyaux gris centraux et du corps calleux s'est étendue ensuite au rachis avec atteinte osseuse diffuse métachrone.

Par ailleurs, un cas chez une patiente de 65 ans se plaignant initialement de vertiges révélait une atteinte infra tentorielle isolée avec extension tumorale au conduit auditif interne (lymphome B diffus à grandes cellules bcl2 négatif, non GC) (**Figure 8**).

Résultats statistiques analytiques :

L'analyse multivariée avec test de Khi 2 et régression logistique a testé les différentes variables d'imagerie et groupes d'atypies en fonction de la suspicion diagnostique initiale de chaque patient. Ainsi, alors que les 108 patients inclus souffraient d'un LCP prouvé histologiquement, seuls 74 dossiers avaient initialement été étiquetés LCP par l'imagerie, contre 34 autres suppositions diagnostiques (hypothèses tumorales variées de type lésions secondaires, tumeurs gliales de haut grade, atteintes inflammatoires ou infectieuses).

La présence d'atypies morphologiques (uniques ou multiples) augmentait significativement le risque d'avoir un diagnostic initial faux avec un diagnostic final de LCP ($p = 0,003$, OR = 0,26).

Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs à propos des groupes des atypies de localisation ($p = 0,06$) et d'extension ($p = 0,27$). Aucune variable d'imagerie morphologique ou fonctionnelle prise isolément n'a permis d'obtenir un résultat statistiquement significatif quant à son orientation vers le diagnostic de LCP en cas d'atypie ($p > 0,05$).

Lorsque la suspicion diagnostique initiale ne comprenait pas le LCP en raison des atypies ayant faussé l'orientation diagnostique, les associations de variables les plus fréquemment retrouvées étaient à la présence concomitante d'un œdème périlésionnel et d'un hypersignal diffusion lésionnel dans 24 cas (2,2% des patients inclus), et d'un œdème périlésionnel avec effet de masse dans 23 cas (2,1%). Ces effectifs restreints n'ont pas permis d'avoir une significativité statistique satisfaisante. Les autres associations de variables concernaient un effectif plus restreint de patient, inférieur à 2% des cas inclus.

DISCUSSION

Dans notre étude portant sur 108 patients, dont la majorité (101 patients) était immunocompétente, 73 (67,6%) avaient au moins une atypie en imagerie. L'âge moyen au diagnostic, de 65,8 ans pour l'ensemble de notre population et 64,4 ans en cas d'atypies, était globalement plus élevé que dans la littérature, allant de 53 à 57 ans (29). L'atteinte plurifocale était fréquente, retrouvée chez 62 patients soit 57,4% des cas, contre 20 à 40% de localisations multiples dans la littérature (30).

Les atypies étaient essentiellement d'ordre morphologique, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques retrouvés chez respectivement 8,3 % et 25% des patients inclus. Les composantes hémorragiques, bien que rares, ont été décrites dans plusieurs études (31, 32), d'aspect variable en T1 en fonction de l'ancienneté du saignement, et impliquant souvent des atteintes corticales ou juxta corticales avec œdème périlésionnel marqué (33). Les saignements étaient plus fréquents après initiation du traitement anti tumoral. Les calcifications intra tumorales et les formations kystiques, absentes dans notre série, ont été exceptionnellement rapportées dans la littérature (34).

La nécrose tumorale était présente chez 25% des patients de l'étude, très majoritairement immunocompétents avec 4 patients seulement avec déficit de l'immunité (sur les 7 patients immunodéprimés de l'étude), contre 6-18% des cas de la littérature (63% des patients HIV positifs et 16% des patients HIV négatifs d'après Lanfermann et al) (35, 36). Les remaniements nécrotiques n'étaient ainsi pas l'apanage des patients en immunodépression, représentant une part non négligeable des patients immunocompétents et suggérant qu'une tumeur nécrotique n'élimine en rien le diagnostic de LCP.

Les atteintes méningées et extensions intra ventriculaires étaient relativement fréquentes (17,6% des patients inclus). La dissémination leptoméningée était déjà présente au moment du diagnostic dans 16-41% des cas selon les études (37) sous forme de rehaussement nodulaire ou linéaire des sillons corticaux, des citernes de la base et des espaces péricérébelleux. Cette constatation était similaire dans notre étude. Un hypersignal FLAIR des espaces sous arachnoïdiens pouvait précéder la prise de contraste méningée, parfois absente. Cette présentation atypique pouvait nécessiter une confirmation diagnostique par analyse du LCR, de nombreuses étiologies ayant une présentation similaire en imagerie (pathologies infectieuses ou granulomateuses et vascularites notamment). Les greffes leptoméningées intéressaient majoritairement les régions caudales, au sein de la fosse postérieure ou du cul de sac dural dans la littérature, probablement pour des raisons gravitodépendantes.

Quelques extensions exceptionnelles ont été rapportées, comme l'atteinte du conduit auditif interne gauche (**Figure 7**) expliquant la symptomatologie rétro cochléaire de la patiente par infiltration du paquet nerveux acoustico-facial gauche. Arimoto H. et al ont décrit une atteinte lymphomateuse primitive infiltrant le sinus caverneux droit découverte suite à une diplopie et une hyperesthésie faciale (38), évoquant avec Roncaroli et al, la possibilité de lymphomes primitifs touchant initialement les nerfs périphériques et centraux. Une atteinte isolée bilatérale des portions pré chiasmatiques des nerfs optiques a confirmé cette hypothèse (39).

Un patient de 39 ans de notre étude, avec altération de l'état général et suspicion d'hypertension intra crânienne, souffrait d'une atteinte plurifocale intéressant les plexus choroïdes et le septum pellucidum, avec hydrocéphalie obstructive et décès rapide en

hospitalisation. Des atteintes lymphomateuses isolées aux plexus choroïdes ont été décrites par J.T Cheatle et al (39), représentant 0,9% des lymphomes du SNC, majoritairement d'origine secondaire, avec moins de 10 cas décrits d'atteintes primitives (40, 41, 42, 43). Deux patients avaient également moins de 40 ans, avec une hydrocéphalie secondaire nécessitant une dérivation externe. Malgré sa rareté, le LCP doit être envisagé dans les diagnostics différentiels des tumeurs des plexus choroïdes, dominées par les papillomes.

Le rehaussement tumoral, présent dans l'ensemble des cas de notre série, était très variable et hétérogène avec notamment des stries perpendiculaires aux surfaces épendymaires chez 2 patients (**Figure 5**). Ces prises de contrastes radiaires péri-vasculaires au sein de la substance blanche, bien que rares, sont reconnues comme évocatrices du diagnostic de LCP, intéressant les espaces de Virchow Robin (44, 45). D'autres types prises de contraste, décrites dans la littérature, n'ont pas été retrouvées dans notre étude, comme le rehaussement lésionnel en « open ring » correspondant à une prise de contraste périphérique ovale incomplète, ou le « notch sign » avec encoche lésionnelle périphérique non rehaussée. Dans les différentes séries, le rehaussement tumoral était absent dans 1% des cas, rendant le diagnostic positif délicat et devant faire évoquer d'autres étiologies comme les atteintes démyélinisantes. Le degré de prise de contraste était variable selon les individus, et entre les atteintes initiales et les récurrences tumorales (45).

Un patient présentait un tableau de lymphomatose cérébrale, se caractérisant par une infiltration diffuse intra parenchymateuse en hypersignal T2-FLAIR sans effet de masse avec une prise de contraste périvasculaire initialement faible puis de distribution « patchy » (**Figure 6**). Les lésions étaient en discret hypersignal diffusion avec augmentation modérée de l'ADC, pouvant refléter l'infiltration diffuse du parenchyme par des cellules lymphoïdes malignes non

cohésives, polarisées autour des structures vasculaires et un effet de rémanence T2 (« T2 shine-through effect »). Rollins et al. ont montré que, contrairement à la description classique de lymphomatose cérébrale impliquant une prise de contraste parenchymateuse absente ou faible, un rehaussement hétérogène punctiforme ou « patchy » n'était pas rare (46, 47).

Aucune atteinte pédiatrique n'a été retrouvée dans notre série. Le plus jeune patient, un homme de 18 ans, avait une atteinte infra tentorielle isolée au pédoncule cérébelleux moyen gauche avec extension épendymaire et intra ventriculaire au sein du V4, mimant une tumeur pédiatrique plus classique avec présomption diagnostique initiale d'épendymome ou de médulloblastome devant sa topographie. L'anatomopathologie concluait à un lymphome B diffus à grandes cellules Bcl2 négatif non GC. Une réponse tumorale complète avec rémission clinique a été obtenue après chimiothérapie. Les formes pédiatriques de LCP sont exceptionnelles, avec une centaine de cas décrits dans la littérature (48).

D'après la littérature, 90 à 95% des LCP correspondent en histologie à des lymphomes B diffus à grandes cellules (49, 50). Notre étude était en accord avec ces données avec 98% de cette forme histologique, avec une positivité majoritaire pour l'expression de Bcl2. Un cas de lymphome lymphoplasmocytaire a été retrouvé, correspondant à une atteinte atypique morphologique avec prise de contraste linéaire des espaces périvasculaires. Une atteinte nécrotique hétérogène en T2-FLAIR correspondait à un lymphome T NOS.

Les principales limites de l'étude étaient son caractère rétrospectif, justifié par la relativement rare incidence des LCP et la nécessité d'un grand nombre de cas, ainsi que son caractère monocentrique et le recueil des données d'imagerie par un seul opérateur.

La suspicion diagnostique initiale, rapportée dans les dossiers des patients au moment de la découverte lésionnelle en imagerie, était également dépendante de l'expérience des

différents neuroradiologues. Toutefois elles étaient en accord avec les hypothèses diagnostiques évoquées en RCP après étude pluridisciplinaire des cas, et les opérateurs initiaux étaient tous des neuroradiologues seniors expérimentés, limitant ce biais.

L'ensemble des cas présentaient un LCP prouvé par histologie, ne permettant pas d'apparier une atteinte lymphomateuse avec une atteinte tumorale autre pour l'analyse multivariée des différentes données en imagerie. Une étude cas témoin pourrait, par la suite, aider à déterminer les variables orientant vers le diagnostic de LCP en cas de forme atypique. Une étude des formes atypiques des lymphomes cérébraux secondaires pourrait également compléter par la suite ces descriptions.

Les atypies concernaient majoritairement les patients immunocompétents, avec seulement 7 patients immunodéprimés intégrés à l'étude. L'étude des formes atypiques, bien connues chez les immunodéprimés, pourra ainsi être précisée par la suite uniquement dans les populations sans déficit d'immunité.

Le taux de réponse complète sous traitement était sensiblement le même dans les formes typiques (28,6%) que dans les formes atypiques (31,5%). Néanmoins, une progression lésionnelle sous traitement était plus fréquemment retrouvée en cas d'atypies (37% vs 28,6%), alors que le nombre de décès en fin d'étude était proche dans les 2 groupes (57,1% dans les formes typiques contre 54,8%). Le délai de survie par rapport au diagnostic initial n'était pas évaluable chez plusieurs patients. Il aurait été intéressant de savoir si les formes atypiques entraînaient une survie moins longue ou des rechutes plus précoces que les formes typiques de LCP.

L'imagerie de diffusion et la cartographie ADC ont montré leur utilité diagnostique et pronostique dans les formes typiques de LCP et celles à remaniements nécrotiques. L'ADC est

significativement plus bas dans les lymphomes que dans les astrocytomes de différents grades en raison de leur hypercellularité et de la petite taille des cellules lymphomateuses (51, 52). Valles et al ont prouvé que la combinaison d'un faible ADC minimum intratumoral et d'un faible débit sanguin cérébral relatif dans les LCP était corrélée à un taux de survie à 5 ans de 0%, contre 100% pour les patients avec des valeurs élevées de ces 2 variables. (53) Un ADC intratumoral bas était significativement corrélé avec une survie sans progression et une survie globale plus courtes (54). L'ADC moyen permettait également d'aider à distinguer les LCP des autres tumeurs cérébrales, avec un ADC moyen significativement plus bas dans le cadre du lymphome que d'un glioblastome (1,1 versus 1,4), mais seulement dans les portions tumorales prenant le contraste après injection.

Notre étude a retrouvé une diffusion positive avec restriction marquée de l'ADC dans la grande majorité des cas, rendue ininterprétable en cas de remaniements hémorragiques marqués et négative dans un seul cas sans atypie associée. Malheureusement, l'analyse quantitative de l'ADC n'a pu être réalisée que pour une minorité de patients. L'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre la positivité de la diffusion et le diagnostic de LCP en présence d'atypies.

Nous nous sommes volontairement astreints aux lymphomes primitifs touchant l'encéphale. 2 patients non inclus dans l'étude présentaient une atteinte du SNC sans atteinte encéphalique, à savoir une atteinte médullaire avec épидurite tumorale étendue de T6 à T9 révélée par des dorsalgies et des troubles de la marche chez un homme de 67 ans, et une atteinte intra orbitaire gauche fusant vers la fissure orbitaire avec pachyméningite secondaire chez une femme de 80 ans. Les signaux en IRM étaient habituels d'une atteinte lymphomateuse, dont seule la localisation rare les rendait atypiques. Le lymphome médullaire

primitif est une entité rare qui représente 3% des lymphomes primitifs du SNC, atteignant préférentiellement la moelle cervicale (45).

L'imagerie de perfusion et la spectroscopie n'étaient disponibles que chez une minorité de patients, avec peu d'atypies associées, ne permettant pas une analyse fiable de leur implication diagnostique. De nombreuses études ont montré l'intérêt de la perfusion pour aider à distinguer les lymphomes des tumeurs gliales de haut grade qui présentent une hypervascularisation liée à leur néovascularisation intra tumorale, avec un volume sanguin cérébral intralésionnel significativement plus bas dans les LCP que dans les tumeurs gliales (55, 56, 57, 58). Le croisement de la ligne de base traduisant l'hyperperméabilité capillaire est également très spécifique.

Enfin, aucun lymphome endovasculaire n'a été retrouvé dans notre série. Cette forme particulière, d'incidence exceptionnelle (1 cas / 1 million), correspond à un envahissement endovasculaire par des cellules lymphoïdes (LMNH à grandes cellules) responsable d'occlusions vasculaires disséminées (59). Elle associe des atteintes de la substance blanche, des masses extensives et des plages ischémiques d'âges différents à prédominance cortico-sous-corticale.

CONCLUSION

L'imagerie du LCP est souvent atypique au diagnostic. Le radiologue doit connaître ces formes atypiques sur le plan de la morphologie, de la localisation ou de l'extension pour évoquer le diagnostic afin de poser l'indication d'une biopsie stéréotaxique et d'une stratégie thérapeutique adaptée. Les formes atypiques sont relativement fréquentes, notamment chez les patients immunocompétents, et doivent faire évoquer le diagnostic de LCP de façon large dans la population générale avec atteinte tumorale du SNC pour alerter les neuro-oncologues et les neurochirurgiens de la nécessité d'une preuve histologique avant discussion thérapeutique.

Notre étude a montré que la présence d'atypies morphologiques était statistiquement corrélée au risque d'erreur diagnostique initiale. Les formes nécrotiques, non rares et sources d'erreurs diagnostiques avec des tumeurs gliales de haut grade, des lésions secondaires et des collections abcédées, n'étaient pas l'apanage des patients immunodéprimés et se rencontrent également chez des sujets immunocompétents. De même l'extension méningée et intraventriculaire était plus fréquemment retrouvée que dans la littérature, rappelant l'importance d'une analyse du LCR même en cas d'absence d'atteinte méningée évidente en imagerie. L'atteinte isolée ou associée du cortex cérébral était fréquente en cas de symptomatologie épileptique, avec un œdème cortical mimant souvent des affections inflammatoires ou infectieuses malgré des caractéristiques de signal typiques en imagerie par ailleurs, à l'exception d'un possible hypersignal T1 spontané du cortex sans hémorragie associée. Ces topographies sont moins connues et peu évocatrices du diagnostic, le LCP étant classiquement

responsable d'une atteinte profonde prédominant dans les noyaux gris centraux et le corps calleux, mais n'éliminent ainsi pas le diagnostic en l'absence d'autres atypies.

L'extension intra-ventriculaire et les rares formes tumorales profondes à important effet de masse doivent faire craindre une hydrocéphalie obstructive, nécessitant une évaluation précise et un suivi du volume ventriculaire. A notre connaissance, certaines atteintes comme l'extension au CAI n'ont pas été décrites dans la littérature, avec de rares cas d'extension tumorale aux différentes paires de nerfs crâniens.

Cette série n'ayant porté que sur une population tumorale de LCP prouvés, il n'a pas été possible d'obtenir des résultats statistiquement significatifs sur les différentes variables d'imagerie pouvant orienter vers le diagnostic de LCP en cas d'atypies. Il conviendrait de compléter ensuite notre travail par une étude cas-témoin, appariant les lymphomes à d'autres tumeurs et notamment à des lésions gliales de haut grade, afin de mettre en évidence quelles séquences et quelles caractéristiques en imagerie seraient les plus sources d'erreurs diagnostiques ou pouvant orienter prioritairement vers le LCP, comme l'imagerie de diffusion qui a prouvé dans de nombreuses études son utilité pour discriminer LCP et glioblastomes. Dans notre étude, la diffusion était positive dans la quasi-totalité de notre population, ne permettant pas d'avoir un résultat discriminant statistiquement significatif entre les formes habituelles de LCP et les formes atypiques, mais suggérant qu'un hypersignal diffusion avec restriction marquée de l'ADC est une caractéristique propre des LCP, liée à leur caractère hypercellulaire, en dehors des formes à remaniements hémorragiques pouvant la négativer ou les rares cas *lymphomatosis cerebri*, potentiellement discriminant des autres lésions tumorales primitives et secondaires.

Notre étude a retrouvé une importante variabilité dans le type de prise de contraste, toujours présente dans chacun de nos cas inclus, souvent hétérogène. Il conviendrait de déterminer quelles formes de prises de contraste en cas d'atypie seraient les plus évocatrices du diagnostic de LCP, comme les prises de contraste linéaires perpendiculaires aux surfaces épendymaires et suivant les espaces péri-vasculaires de Virchow Robin, retrouvées dans notre étude et décrites comme évocatrices du diagnostic dans la littérature. Des algorithmes d'intelligence artificielle basés sur le principe du « machine learning », et notamment les « support vector machines » (SVMs) sont actuellement en test dans de récentes études pour différencier les tumeurs gliales de haut grade des lymphomes primitifs en analysant les différentes textures de prise de contraste. P. Alcaide-Leon et al ont ainsi démontré la non infériorité des algorithmes de SVMs dans la caractérisation tumorale versus l'expertise neuroradiologique humaine (60). Néanmoins, les lésions gliales de grade inférieur à 4 (sans remaniement nécrotique) et les patients immunodéprimés ont été exclues de leur étude, et peu de formes atypiques de LCP étaient présentes dans la population incluse.

Il serait intéressant de poursuivre les progrès du machine learning en adaptant les algorithmes aux formes atypiques connues de LCP, plus fréquemment rencontrées en pratique que dans ces études initiales, afin d'améliorer leurs performances diagnostiques en les combinant aux autres caractéristiques d'imagerie évocatrices du diagnostic, comme les séquences de diffusion. Des essais à plus grande échelle et sur des populations tumorales variées sont nécessaires pour tester et améliorer la progression de ces algorithmes.

Alors que la spectroscopie est peu employée en pratique pour discriminer les LCP des tumeurs gliales de haut grade en raison de sa faible spécificité, l'utilité de l'imagerie de perfusion est reconnue dans de nombreuses études, avec un profil de courbe caractéristique

et spécifique des LCP (absence d'hypervascularisation et croisement de la ligne de base témoignant d'une hyperperméabilité capillaire). Néanmoins, cet aspect n'a pas été retrouvé dans l'ensemble de nos courbes de perfusion disponibles, avec quelques cas d'hyperperfusion atypiques. Toutefois, le faible nombre de cas ayant bénéficié d'une imagerie de perfusion n'a pas permis une analyse significative de ces variations. Il aurait été intéressant de disposer d'une courbe de perfusion au diagnostic pour chaque type d'atypie, afin d'en déduire dans quelles circonstances l'imagerie de perfusion pouvait perdre en spécificité.

Une méta-analyse ou une analyse multicentrique des cas pédiatriques de LCP permettrait d'identifier les éventuelles différences en termes de fréquences et de présentation des différentes formes d'atypies comparativement à la population adulte, notre étude n'ayant retrouvé aucun cas de LCP prouvé avant 18 ans. En effet, les atteintes pédiatriques sont reconnues comme exceptionnelles, parfois mimant des épendymomes ou des médulloblastomes, de formes bien différentes que celles décrites chez l'adulte.

Notre étude suggérait une progression lésionnelle modérément plus fréquente en cas d'atypies que dans les formes habituelles avec une discrète augmentation du taux de décès en fin d'étude. Il serait intéressant d'étudier plus précisément quelles formes d'atypies sont corrélées à un moins bon pronostic en termes de survie globale et de survie sans progression. Certains cas exceptionnels de rémission spontanée sans corticothérapie ni autre traitement ont été rapportées dans la littérature (61).

L'explication la plus plausible actuellement mais non prouvée dans l'ensemble de cas était celle d'une infection virale concomitante, augmentant le nombre de cellules NK (« Natural Killer ») intracérébrales détruisant les cellules tumorales. Les quelques cas décrits correspondaient à des formes typiques de LCP en imagerie, suggérant également que la

présence d'atypie est associée à un moins bon pronostic initial, mais peu vérifiable compte-tenu de l'extrême rareté de ces rémissions spontanées.

Les résultats de notre étude incitent ainsi à évoquer le diagnostic de LCP de façon plus large, y compris devant des présentations atypiques en imagerie et notamment dans les populations immunocompétentes afin d'éviter une prise en charge chirurgicale non recommandée. Notre série a permis d'élargir le panel de formes atypiques déjà connues de LCP, et nécessite d'être complétée dans le futur par une étude cas-témoin plus large identifiant les variables d'imagerie les plus intéressantes pour orienter vers le diagnostic de LCP en cas de formes atypiques au diagnostic.

Primary Cerebral Lymphoma Imaging: Diagnostic Assessment of Atypical Cases in a Retrospective Series of 108 Patients

Abbreviations:

PCL: Primary Cerebral Lymphoma

PCNSL: Primary Central Nervous System Lymphoma

CNS: Central Nervous System

MRI: Magnetic Resonance Imaging

CT: Computed Tomography

CSF: Cerebrospinal Fluid

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

IAC : Internal Auditory Canal

DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma

NAA : N-acetyl-aspartate

ABSTRACT

Background and Purpose:

Primary Cerebral Lymphomas (PCL) are rare tumors that must be acknowledged to adapt a therapeutic strategy. The typical imaging aspect of PCL is well-known, raising the diagnostic hypothesis and allowing the realization of a stereotaxic biopsy for the histological confirmation before treatment. This study aimed at describing the atypical forms of PCL as to their morphology, localization and extension, and assessing the frequency and contribution of variable imaging in misdiagnosis.

Materials and Methods:

Our monocentric, retrospective study included 108 patients, monitored at Nancy University Hospital (NUH) from January 2010 to June 2018, suffering from histologically proven PCL. The participants were divided into distinct groups: typical forms, morphologically atypical, localization and extension, which did not exclude each other. A multivariate analysis based on logistic regression highlighted the variable imaging with respect to the initial diagnostic supposition.

Results:

Only 35 patients (32,4%) had a typical profile of PCL, against 54 patients (50%) with at least one morphemically atypical profile, 35 patients (32,4%) with atypical localization, and 23 patients (21,3%) with unusual tumorous extension. Morphological atypia significantly increased the risk of initial diagnostic error ($p = 0,003$, $OR = 0,26$). Necrosis was present in 27 patients, and hemorrhage in 9 cases. The cortex was affected in 13 cases. One case of cerebral lymphomatosis was described. Meningeal damage was present in 13 patients. Localizations and extensions were rarely pointed out, of which one IAC extension.

Conclusion:

This study showed various atypical forms of PCL, namely in immunocompetent patients, which must be acknowledged to avoid diagnostic and care mistakes.

INTRODUCTION

Primary Cerebral Lymphomas (PCL) are rare tumors categorized as Primary Central Nervous System Lymphomas, excluding systematic associations, and are non-Hodgkinian type B diffuse large- Bcell lymphomas (DLBCL) in more than 95% of the cases (1), representing 3 to 5% of the primary brain tumors, and 1% of non-Hodgkinian lymphomas. Mainly elderly subjects are affected, with a median age of 65 in immunocompetent population against 35 in the immunosuppressed patients. The incidence has been in constant progression in the past 10 years, 5/1 million inhabitants (2). Gender determined that males (M) are more affected than females (F) among the immunosuppressed patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV+) (7,4 M / 1 F), whereas the affection is globally homogeneous between immunocompetent males and females (1,2 M / 1 F). (3)

These tumors are aggressive, with a survival rate between 20 to 40%, however, with a progressive increase these past years. Treatment is mostly chemotherapy, using Methotrexate, sometimes associated to radiotherapy and auto-transplant of hematopoietic stem cells in recurrent or high-risk cases (2). The lack of gain in survival rate in terms of benefice/risk falls behind associated surgical treatment, which is not recommended in case of PCL. The histological diagnosis must also be proved before making any treatment decision via stereotaxic biopsy. It would be more convenient to determine imaging diagnosis to avoid corticosteroid therapy that could negatively affect the histological samples (4) or indicate non-recommended surgical procedures.

In medical imaging, PCL are typically described as sub-cortical lesions localized in the deep, periventricular white matter, the corpus callosum, and the basal ganglia (22). These hypercellular tumors classically show, on CT, a spontaneous, marked hyperdensity with respect to the grey matter, and under MRI a relative T2-weighted hyposignal and hyperintense on diffusion imaging, with low values in the ADC (tumor ADC / healthy white matter ADC \approx 0.5). Their enhancement is homogeneous and intense, although a ring pattern with central area which does not uptake is possible, mainly in immunosuppressive patients (5-6). PCL are unifocal in 70% of the cases reviewed in literature, against 30% multifocal affection, mostly in case of immunity deficiency. Mild Perilesional edema is generally noticed, with slight mass effect on the adjacent structures.

Atypical patterns sometimes challenge the differential diagnosis, leading to wrong hypothesis like high-grade glial tumors or metastases for instance. A heterogeneous enhancement or a necrotic component, rare in case of PCL, are in fact frequently found in glioblastomas or secondary lesions. The leptomeninges or diffuse affections may raise the issue of granulomatous illnesses or infectious etiologies.

Advanced MRI sequences allow supplementary orientation toward PCL diagnosis, mainly with minimal tumoral ADC values, lower than in high grade glial tumors, due to high cellularity of PCL acting like a barrier to water diffusion. MR spectroscopy provide unspecific informations, such as choline and lipid peaks and reduced NAA levels. Perfusion classically shows a relative normal or slightly increased cerebral blood volume ($\times 1$ or 2) compared with the healthy white matter, attributed to the pattern of angiocentric growth. An inconstant but characteristic intensity-time curve after the first pass with an increase in the baseline points at massive extravasation of contrast toward the interstitial space due to the disruption of the brain-blood barrier (3).

This study aimed at identify the atypical forms of PCL in their morphological characteristics, localization and extension, and therefore determine the relative ratio of different CT scan and MRI data to support positive diagnosis in atypical PCL.

MATERIAL AND METHODS

Participants:

In this retrospective, monocentric study, carried out at the NUH, we have reviewed the whole radiology data (CT scan and MRI) of patients suffering from PCL, between January 2010 and June 2018, whose histological findings were proved by a biopsy or a surgical sample. Patients were recruited from histological results of anatomopathology laboratories of Nancy Central Hospital and Adult hospital of Brabois, against imaging data of PACS Synapse Fuji of the neuroradiology service of Nancy Central Hospital when available.

Hence, 124 patients were initially recruited (**Table 1**). 16 were excluded as they didn't meet the following recruitment criteria: unavailable imaging (n = 1), CNS affection without brain affection (n = 2), differential diagnosis including secondary lymphomas (n = 13).

108 patients suffering from PCL were eventually included. Information on the patients' gender, age at the time of diagnosis, immunocompetence, initial clinical symptomatology and reasons of their passing away (if directly related to lymphoma or its treatment) was collected for demographical data. The initial suspected diagnosis via imaging, the final histology, the evolution under treatment and the neurological complications were assessed for each patient from their files on DxCare software.

Imaging Data:

Radiology data concerning the totality of the investigations carried out (CT and MRI) focused on lesion topography (infra and/or supra tentorial), their depth with respect to the cortex by precisising their lobar localization, uni- or multifocal aspect, and their evolutivity.

Under CT scanner, the spontaneous density and the enhancement after intravenous injection of the iodinated contrast agent were documented. Under the MRI, the different signals weighted T1, T2 – FLAIR, diffusion (with qualitative evaluation of the ADC if available) and T1 after gadolinium injection were assessed, as the existence of perilesional edema and mass effect. The spectroscopy curves and the perfusion data were analyzed, when available, for a restricted number of patients.

The typical forms of the PCL included correspond to subcortical, deep or periventricular nodular or infiltrating lesions, spontaneously hyperattenuating on CT with vivid homogeneous enhancement after injection of contrast agents, hypo- or isosignal on T1-weighted sequences, relative hyposignal on T2 – FLAIR, looking hyperintense on diffusion with significative restriction of the ADC, and a perilesional edema with a mild mass effect. The curve on

perfusion imaging shows a relatively low cerebral blood volume with overrunning of the baseline after the first-pass. Spectroscopy indicates usual tumorous profile (large choline peak, reversed choline/creatinine ratio and markedly decreased NAA). Perfusion and spectroscopic analysis, having not been reported in the majority of the participants, were unnecessary to classify patients in the typical-form group. However, an unusual result of these functional variables allowed to classify patients in the morphological atypia group.

Atypia criteria paved the way to distinguish 3 distinct groups: morphology atypia (different density or signal from those expected, unusual shape or functional curves), tumor localization atypia, and extension atypia. Patients could, therefore, be inscribed simultaneously under one, two or all of these 3 groups.

Statistical Analysis:

Data were analyzed with the R software version 3.5.1. Qualitative data were expressed in absolute and relative frequency (in %) and quantitative data were by the average and standard deviation. The independence between the initial diagnosis and another qualitative variable was evaluated through Fisher and Khi^2 tests according to the data. The realization of univariate and multivariate logistical regression models (selection of a given model according to the p-value of each univariate model, with a threshold of 20%, and the selection of a final model with a stepwise depending on the Akaike Information Criterion AIC) was carried out in order to pinpoint characteristic elements of patient with the right initial diagnosis of PCL in accordance with those who didn't benefit from the right assumed diagnosis. The significativity threshold was fixed at 5%. Information has not been given to the patients since this study was retrospective and without any impact on the follow-up or the treatment.

RESULTS

108 patients, of whom 51 females and 57 males were included (gender ratio M/F = 1.1), with average age 65.8 years upon diagnosis (18-89 years). Only 7 patients were immunocompromised upon diagnosis. 61 patients (56.5%) deceased at the end of the study, incidentally to lymphoma or its treatment, 34 patients survived (31.5%) and 13 (12%) disappeared with no available information as to their health condition at the end of the study.

The demographical data are related in in **Table 2**.

The typical-form group included 35 patients (32.4%) against 73 patients (67.6%) in the atypical-form group.

We have found, in 54 patients (74% of atypical forms) morphological atypia, in 35 patients (47.9%) tumor localization atypia, and in 23 patients (31.5%) extension atypia. 39 patients (53.4% of atypical forms) presented one or several atypia in one of the 3 subgroups solely, 28 patients (38.4%) in 2 subgroups of atypia and 6 patients (8.2%) morphological, localization and extension atypia at the same time.

Typical-form Group:

35 patients (32,4%), therefore, had a PCL typical tumorous profile in imaging, as above described, 18 females and 17 males (SR M/F = 0.9), with an average age of 67.7 years at diagnosis. The lesions were infra and supra tentorial in 7 patients (20% of typical forms), and pure supra tentorial in 28 patients (80%). The affection was unifocal in 14 patients (40%), and plurifocal in 21 patients (60%). Tumorous affections were profound periventricular in 19 patients (54.3%), subcortical distal to the ependymal surfaces in 7 patients (20%) and mixed with subcortical topography, and periventricular, in 9 patients (25.7%).

In histology, 62.9% of typical forms corresponded to diffuse large B-cell lymphoma B bcl2+, 25,7% to DLBCL bcl2- GC-, 5.7% DLBCL bcl2- GC+, and 5.7% to more rare forms (NOS lymphoma).

Morphological Atypia Group:

54 patients (74% of atypical forms and 50% of patients included) presented at least one atypical morphology. The average age at diagnosis was lower than in the subjects presenting typical forms of PCL, estimated at 54.5 years.

On the topographical level, the lesions were supra tentorial in 45 patients (83.3% of patients with atypical morphology), infra tentorial in 2 patients (3,7%) and mixed in 7 patients (13%), unifocal in 23 individuals (42.6%) against 31 plurifocal (56.4%). The lesions were deep, periventricular in 21 patients (38.9%) against 12 subcortical ones (22.2%, and 14 mixed affections (25.9%). An isolated, or associated, cortical affection was detected in 13 patients (24.1%).

The perilesional edema was slightly present in 4 patients (7.4%) and absent in 1 patient (1.9%); the tumorous, mass effect was little marked in 9 patients (16.7%) and absent in 3 patients (5.3%).

Necrotic scarring were observed in 27 patients (50% of atypical morphologies), of whom 4 immunosuppressive and 23 immunocompetent, showing the most frequently represented morphological atypia.

A hemorrhagic, intra tumorous feature was detected in 9 patients (16.7%), associating a spontaneous, marked hyper density under CT (density between 50 and 100 HU), a low signal on T2*-weighted sequences and a variable aspect in T1-weighted images. (**Figure 1**)

A spontaneous, weak and isolated hypersignal T1, without associated obvious hemorrhage, was noticed in 6 patients (11.1%) (**Figure 2**)

A frankly infiltrating affection in “candle-wax drippings”, without nodular feature or no mass effect, was detected in 4 patients (7.4%). On the contrary, a voluminous, macro nodular affection with mass effect was clearly remarked un one patient (1.9%) aged 69, with a right-hemisphere tumorous spreading from the cortex to the periventricular region, in isosignal FLAIR, heterogeneously enhanced, revealed by a confusional syndrome (**Figure 3**).

A cortical edema with a tumefied aspect of the cortex was reported in 3 patients (5.6%) (**Figure 4**), of whom 1 with spontaneous cortical hypersignal T1. We have noted, in 3 patients (5.6%), a heterogenous FLAIR signal with hyposignal ranges, and hypersignal with no hemorrhage nor associated necrosis.

Enhancement was considered typical when homogenous and intense, and in relation to necrotic patterns when a ring uptake with a non-upgraded center was spotted. 3 patients had a heterogenous, punctiform or lumpy, contrast enhancement, and 2 patients presented a linear, fine contrast perpendicular to the ventricles and the ependymal surfaces (**Figure 5**). An 81-year-old immunocompetent patient presented a poorly marked, periventricular-space fine contrast with an infiltrating, symmetrical and extensive affection, of the subcortical white matter; without a nodular mass, hyperintense in FLAIR, and discrete increase of the ADC, corresponding to a cerebral lymphomatosis (**Figure 6**). Perfusion was typical of a lymphomatosis affection. The anatomopathology indicated a DLBCL Bcl2+ with a dense tumorous infiltration and perivascular lumps of round cells with high nucleo-cytoplasmic ratio.

Diffusion was negative in 1 patient with supra tentorial plurifocal affection touching the central grey nuclei and the corpus callosum, with a normal ADC, an usual signal on the other sequences, namely a dense and homogeneous contrast enhancement, in the absence of hemorrhage. To be noted is that these lesions did not present any perilesional edema nor mass effect.

In spectroscopy, the tumorous profile was not typical of a PCL in 1 patient (based on 5 available curves), with diminution of choline, NAA and creatinine and a peak of lipids. The perfusion curve was atypical in 3 patients (on 37 available curves), showing a high intratumorous cerebral blood flow, 2 times more than the normal rate.

Atypical Tumor Localization Group:

35 patients (47.9 of atypical forms and 32.4% of patients included) had an atypical tumor localization. The average age at diagnosis was 67.2 years, slightly higher than in subjects with PCL typical forms.

The affection was supra tentorial in 26 patients (74.3% in this group), infra tentorial in 5 patients (14.3%) and mixed in 4 patients (11.4%). Isolated infra tentorial topography was considered as topographical atypia, the usual tumor localizations generally touching the supra tentorial region.

The tumorous lesions reached (at least partly) the cortex in 20 cases (57.1%) and the juxta cortical region in 5 cases (14.3%) (**Figure 2**).

An isolated, symmetrical, bi-thalamic affection was detected in 2 patients, and 1 patient presented a unique lesion of the hypothalamus and the pituitary stalk. These more rare topographies were not associated to a pathological mass effect. Corresponding histology were equally marginal (DLBCL bcl2-, GC- and GC+).

An infiltrating affection of the choroid plexus was detected in 1 patient, in a plurifocal, periventricular tumor, affecting as well the posterior fossa and the septum pellucidum (**Figure 6**).

Atypical Tumor Extension of Group

23 patients (31.5% of atypical forms and 21.3% of patients included), whose average age at diagnosis was 59.1 years, had an unusual tumor extension ; supra tentorial in 16 patients (69.6%), infra tentorial in 3 patients (13%), and mixed in 4 cases (17.4%). It was unifocal in 8 patients (34.8%) against multifocal in 15 (65.2%).

An ependymal and intraventricular extension concerned 6 patients, mainly attaining lateral ventricles, but also the fourth ventricle in 1 patient by contiguity with an isolated tumor of the left middle cerebellar peduncle. This infra tentorial affection was the sole ventricular extension corresponding to a more infrequent form of PCL (DLBCL bcl2-, GC-).

Meningeal extensions were found in 13 patients (56.5%) (**Figure 7**), principally involving leptomeninges and rarely pachymeninx, with 1 case of falcorial durtis, associate with a fronto-callous leptomeningitis. A patient presented a complex case of meningo-encephalitis with radiculitis.

An initially typical presentation of PCL in a 55-year-old male patient with supratentorial affection of the central grey nuclei and the corpus callous extended to the spine, with affection metachronally diffuse to the bone.

However, a 65-year-old patient complaining initially from dizziness showed an isolated, infra tentorial affection with tumorous extension to the internal auditory canal, corresponding to a DLBCL bcl2-, GC-. (**Figure 8**)

Results (Analytical and Statistical)

The multivariate analysis with Khi 2 test and logistic regression, put into test the variables of imaging and atypical groups according to the initial diagnostic hypothesis of each patient. Hence, whereas the 108 patients included in this study had a histological PCL condition, only 74 records were initially labelled PCL thanks to imaging, against 34 other diagnostic suspicions (hypotheses like metastasis, high-grade glial tumors, infectious or inflammatory conditions).

The presence of morphological atypia significantly increased the risk of having an initial diagnosis with a final diagnosis of PCL ($p = 0,003$, OR = 0,26).

The results were not statistically significant concerning the atypia localization group ($p = 0,06$) and extension ($p = 0,27$). No morphological or functional imaging variables, taken separately, allowed to obtain significant statistical results as to its orientation toward a PCL diagnosis in atypical cases ($p > 0,05$).

When the initial diagnostic hypothesis did not indicate a, whatever the type of atypia, the association of variables that were the most frequently reported corresponded to the presence of concomitant perilesional edema and a high diffusion signal in 24 cases (2.2%), and a perilesional edema with mass effect in 23 cases (2.1%). The other associations of the variables concerned a restrained number of the patients, inferior to 2% in the cases included in the study.

DISCUSSION

In our study that concerned 108 patients, mainly immunocompetent, 73 (67.6%) had at least one atypia type under imaging. The average age at diagnosis – 65.8 years for the whole group of population studied and 64.4 in the atypical cases – was globally higher than in the literature that goes between 53 to 57 years (8). The condition was plurifocal in 62 patients, i.e., 57% of the cases, against 20 to 40% of multiple localizations found in the literature (9).

Atypia were essentially morphological, with hemorrhagic and necrosis in respectively 8.3% and 25% of the patients included in the study. The hemorrhagic components, although rare, were described in several studies (10, 11), with variable aspects in T1-weighted sequences with respect to the former bleeding, frequently implying cortical affections or juxta cortical ones with marked perilesional edema (37). Bleedings were more frequent after the beginning of anti-tumor treatment. Intratumoral calcifications and cystic patterns, absent in our series, were exceptionally reported in the literature (12).

In our study, only 6 patients were immunocompromised at diagnosis, of whom 4 presented intra tumorous necrotic scaring and 2 with PCL typical features in imaging. The tumorous necrosis were detected in 25% of patients, against 6-18% cases in literature (63% of HIV positive patients and 16% HIV negative) (5-6-7). Necrotic scaring did not only concern immunosuppressed patients, representing a non-negligible part of immunocompetent patients and suggesting that a necrotic tumor does not rule out the PCL diagnosis.

Intraventricular and meningeal extensions were relatively frequent (17.6% of patients included). The leptomenigeal dissemination was already present at diagnosis in 16-41% of the cases according to studies (13) in the form of nodular or linear of the cortical folds, subarachnoidal cisterns and pericerebellar spaces. This observation was similar in our study. A FLAIR high signal of arachnoidian spaces could precede the meningeal contrast take, however sometimes absent. This atypical presentation could necessitate a diagnostic confirmation through CSF analysis, several etiologies having similar imaging features. In the literature, we observe that the leptomenigeal grafts mainly concerned caudal regions in the posterior fossa or the dural cul-de-sac, probably for gravity reasons.

Some exceptional extensions were reported, like the left IAC affection ((**Figure 7**), which explains the retro cochlear symptomatology of the patient, by the infiltration of the left acoustico-facial nervous bundle. Arimoto H. et al described a primary lymphomatous affection infiltrating the right cavernous sinus that was discovered following facial diplopia and hyperesthesia (14), evoking the possibility of lymphoma initially touching the peripheral and central nerves (Roncaroli et al). A bilateral isolated affection of the prechiasmatic parts of the optical nerves confirmed this hypothesis (8).

A 39-year-old patient, participating in our study, with altered general health condition and a suspicion of intra cranial hypertension, had a plurifocal affection touching the choroid plexus and the pellucidum septum, with secondary obstructive hydrocephalus that triggered his fast decease at hospital. Lymphomatous affections, located in the choroid plexus, were described by J.T Cheatle et al (15), representing 0.9% of the CNS lymphomas, mainly of secondary origins, with less than 10 cases described as having primary affections (16, 17, 18, 19). 2 patients were also less than 40 years of age, with a secondary hydrocephalus necessitating an external ventricular drain. In spite of its rarity, PCL must be taken into account in differential diagnosis of the choroid plexus tumors, dominated by papilloma.

Tumoral enhancement, present in the entirety of our cases, was remarkably varied and heterogeneous, namely with streaks perpendicular to ependymal surfaces in 2 patients (**Figure 5**). These radial, perivascular contrasts in the white matter, although rare, are admitted as evoking PCL diagnosis, concerning the Virchow Robin spaces (20, 21, 22, 23). Other types of contrasts, as described in the literature, were not detected in our study, like the “open ring” lesional upgrading corresponding to an incomplete oval peripheral contrast, or the “notch sign” with a peripheral lesional unenhanced notch (20). In several studies, tumoral enhancement was absent in 1% of the cases (15), making the positive diagnosis difficult and leading to other hypothesis, like demyelinating etiologies. The degree of contrast was variable according to the patients, and between the initial pathologies and the tumor recurrence (22).

A patient presented brain lymphoma characterized by a diffuse intra parenchymal infiltration in hypersignal T2 FLAIR without mass effect, with a perivascular fine contrast that was initially weak, followed by a “patchy” distribution (**Figure 6**). The lesions were in discrete hypersignal diffusion with moderate increase of the ADC that could reflect diffuse infiltration of the parenchyma by non-cohesive malignant lymphoid cells polarized around vascular structure and the T2 shine-through-effect. Rollins et al showed that, contrary to the classical description of LCP implying a parenchymal contrast, whether absent or weak, it is not rare to find a heterogeneous, punctiform or “patchy” enhancement (23, 24).

No pediatric case was found in our study. The youngest patient, a male of 18, had an isolated, infra tentorial pathology in the left middle cerebellar peduncle, with ependymal and intra ventricular extension in V4, mimicking a more classical pediatric lymphoma, with initial diagnosis of the ependymoma or topographical medulloblastoma. The anatomopathology pointed at a classical DLBCL bcl2+. Complete tumor response with clinical remission was obtained after chemotherapy only. Pediatric forms of PCL are exceptional, with about a hundred cases described in the literature. (25).

According to literature, 90 to 95% of PCL corresponded to DLBCL bcl2+ (26,27). Our study was in accordance with these data, meeting 98% of this histological form, with major positivity for the Bcl2 expression. A case of lymphoplasmocytic lymphoma was found, corresponding to a

morphological, atypical pathology with linear contrast of the perivascular spaces. A heterogeneous, necrotic manifestation in T2-FLAIR corresponded to a T-NOS lymphoma.

The main limitations to this study were its retrospective character, justified by the relative rare incidence of PCLs, and the necessity of a great number of cases, as well as its monocentric character and the imaging data collection by a sole operator.

The initial clinical suspicion, reported in the patients' records at the time of the discovery of the lesion under imaging, was equally dependent on the different neuroradiologists' experiences. However, they were in agreement with the diagnostic hypotheses evoked in CPR after the pluridisciplinary study of cases, taking into account that the initial operators were all senior, experimented neuroradiologists.

All the histologically proven PCL cases in this study did not allow a matching between a LCP and another type of tumor for the multivariate analysis of the different imaging data. A case-control study would, thereupon, help determine the variables that would orient us to ward a PCL diagnosis in its atypical form. A study of atypical forms of secondary cerebral lymphoma would also be completed as a result of these descriptions.

The rate of complete answers under treatment was significantly the same in the typical forms (28.6%) compared to the atypical ones (31.5%). Nonetheless, a lesional progression under treatment was more frequently found in atypia cases (37% vs 28.6%), whereas the number of deceased patients at the end of the study was close in both groups (57.1% in the typical forms against 54.8%). The survival period with respect to the initial diagnosis was not assessable in several patients. It would have been interesting to know if the atypical forms engendered a less-long survival period or earlier relapse than in the typical forms of the PCL.

Diffusion imaging and ADC cartography proved its diagnostic and prognostic utility in the typical forms of PCL and that of the necrotic scaring. The ADC is significantly lower in lymphoma than in the different-grade astrocytoma because of their hyper cellularity and the small size of lymphomatosis cells (28, 29). The combination of a low minimum intra-tumoral ADC and a relatively low cerebral blood flow was correlated with a survival rate of 5 years of 0% against 100% for the patients with high values in these 2 variables (30). Low ADC values were significantly correlated with a lower survival rate without progression and a shorter global survival (31). The average ADC equally allowed to help distinguish LCP from other brain tumors, with an average ADC remarkably lower within enhanced parts of LCP than glioblastoma (1,1 vs 1,4). Our study showed a positive diffusion with marked restriction of ADC in the large majority of cases, making it uninterpretable without hemorrhage components in only one case. Unfortunately, quantitative analysis could not be carried out but in few patients. Statistical analysis did not show any significant association between the positivity of the diffusion and the PCL diagnosis in the presence of atypia.

We voluntarily compelled ourselves to primary lymphoma touching the encephalon. 2 patients who were not included in the study presented a SNS pathology without encephalic

affection, namely a medulla disorder with epiduritis tumorous spread of T6 to T9, revealed by dorsalgia and walking impairment in a 67-year-old male, and left intra orbital damage spreading to the orbital fissure in an 80-year-old female. MRI signals indicated lymphomatosis, whose rare localization made it atypical. The primary medullar lymphoma is a rare mass which represents 3% of the CNS primary lymphoma, preferentially affecting the cervical spinal cord (27).

Perfusion imaging and spectroscopy were barely available, with little associated atypia not allowing a reliable analysis of the diagnostic implication. Several studies showed that perfusion helped to discriminate high-grade glial tumor lymphoma presenting hyper vascularization linked to their intra-tumor neo vascularization with a lesional blood volume significantly lower in the PCL than in glial tumors (32, 33, 34, 35).

Finally, no endovascular lymphoma was detected in our study. This particular form, of exceptional incidence (1/million cases), correspond to an endovascular invasion by non-Hodgkinian lymphoid cells responsible for disseminated vascular occlusions (36). It associated damage to the white matter, extensive masses and ischemic ranges of different ages predominantly cortico-subcortical.

CONCLUSION

PCL imaging is often atypical at diagnosis. The radiologist must be aware of these atypical forms in terms of morphology, localization or extension to discuss the diagnosis so as to recommend stereotaxic biopsy and a suitable therapeutic strategy.

Our study showed that the presence of morphological atypia was statistically correlated with an initial diagnostic error. Necrotic forms, in particular, were not prerogative to immunosuppressed patient and should make part of the differential diagnosis of high-grade glial tumors, secondary lesions and abscessed collections, and were also found in immunocompetent individuals. To our knowledge, certain disorders, such as IAC extension, were not described in the literature. Our study, therefore, encourage us to discuss the diagnosis of PCL more broadly, including with atypical presentations in imaging.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Chiavazza C, Pellerino A, Ferrio F, et al. Primary CNS Lymphomas : Challenges in Diagnosis and Monitoring. Hindawi BioMed Research International, Volume 2018, Article ID 3606970, June 2018.
- 2 : Cai Q, Fang Y, Young K.H. Primary Central Nervous System Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Advances in Treatment. *Translational Oncology*, (2019). 12(3), 523–538.doi:10.1016/j.tranon.2018.11.011
- 3 : D.M. Kluin PM and Ferry JA (2008). Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 240–241.
- 4 : PDQ Adult Treatment Editorial Board. Primary CNS Lymphoma Treatment. Bethesda, Maryland: National Cancer Institute. Updated September 21, 2015. <http://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/primary-cns-lymphoma-treatment-pdq>. Accessed June 9, 2016.
- 5 : O'Neill BP, Decker PA, Tieu C, et al (2013). The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 88, 997–1000
- 6 : Bhagavathi S, Wilson JD, et al. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2008 132:11, 1830-1834.
- 7 : Jung D, Giallourakis C, Mostoslavsky R, et al (2006). Mechanism and control of V(D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annu Rev Immunol* 24, 541–570.
- 8 : Odegard VH and Schatz DG (2006). Targeting of somatic hypermutation. *Nat Rev Immunol* 6, 573–583
- 9 : Montesinos-Rongen M, Van Roost D, Schaller C, Wiestler OD, and Deckert M (2004). Primary diffuse large B-cell lymphomas of the central nervous system are targeted by aberrant somatic hypermutation. *Blood* 103, 1869–1875
- 10 : Basso K and Dalla-Favera R (2012). Roles of BCL6 in normal and transformed germinal center B cells. *Immunol Rev* 247, 172–183

- 11 : Deckert M, Montesinos-Rongen M, Brunn A, et al (2014). Systems biology of primary CNS lymphoma: from genetic aberrations to modeling in mice. *Acta Neuropathol* 127, 175–188.
- 12 : Roy S, Josephson SA, Fridlyand J, et al (2008). Protein biomarker identification in the CSF of patients with CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 26, 96–105
- 13 : Baraniskin A, Kuhnhen J, Schlegel U, et al (2011). Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as marker for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Blood* 117, 3140–3146.
- 14 : Ponzoni M, Berger F, Chassagne-Clement C, et al (2007). Reactive perivascular T-cell infiltrate predicts survival in primary central nervous system B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 138, 316–323.
- 15 : Lu JQ, O'Kelly C, Girgis S, et al (2016). Neuroinflammation preceding and accompanying primary central nervous system lymphoma: case study and literature review. *World Neurosurg* 88 [692. e691–698].
- 16 : Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al (2007). The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 106, 72–75
- 17 : Go JL, Lee SC , Kim PE. Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus* 2006; 21:E4
- 18 : Küker W, Nägele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *Journal of Neuro-Oncology* (2005) 72: 169–177 Springer 2005 DOI 10.1007/s11060-004-3390-7
- 19 : Pels H, Juergens A, Schirgens I, et al (2010). Early complete response during chemotherapy predicts favorable outcome in patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 12, 720–724.
- 20 : Lai R, Rosenblum MK, and DeAngelis LM (2002). Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 59, 1557–1562
- 21 : Hochberg FH, Baehring JM, Hochberg EP. Primary CNS lymphoma. *Nat Clin Pract Neurol* «3 :24-35, 2007.
- 22 : Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J, et al (2015). Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology. *Lancet Oncol* 16, e322–e332
- 23 : Joerger M, Huitema AD, Krahenbuhl S, et al (2010). Methotrexate area under the curve is an important outcome predictor in patients with primary CNS lymphoma: a

pharmacokineticpharmacodynamic analysis from the IELSG no. 20 trial. Br J Cancer 102, 673–677.

24 : Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al (2016). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol 3, e217–e227.

25 : Batchelor TT, Grossman SA, Mikkelsen T, et al (2011). Rituximab monotherapy for patients with recurrent primary CNS lymphoma. Neurology 76, 929–930.

26 : Prica A, Chan K, and Cheung MC (2012). Combined modality therapy versus chemotherapy alone as an induction regimen for primary central nervous system lymphoma: a decision analysis. Br J Haematol 158, 600–607.

27 : Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, et al (2008). Intensivechemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. J Clin Oncol 26, 2512–2518.

28 : Jahnke K, Thiel E, Martus P, et al (2006). Relapse of primary central nervous system lymphoma: clinical features, outcome and prognostic factors. J Neurooncol 80, 159–165.

29 : Partovi S, Karimi S, Lyo JK, et al. Multimodality imaging of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. Br J Radiol 2014; 87:20130684.

30 : I.S. Haldorsen, J. Kråkenes, B.K. Krossnes, et al. CT and MR Imaging Features of Primary Central Nervous System Lymphoma in Norway, 1989–2003 American Journal of Neuroradiology April 2009, 30 (4) 744–751; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1447>

31 : Jack CR Jr, Reese DF, Scheithauer BW. Radiographic findings in 32 cases of primary CNS lymphoma. AJR Am J Roentgenol 1986; 146 : 271-6. Doi: 10.2214/ajr.146.2.271

32 : DeAngelis LM. Cerebral lymphoma presenting as a nonenhancing lesion on computed tomographic/magnetic resonance scan. Ann Neurol 1993; 33: 308-11.
Doi:10.1002/ana.410330313

33 : Gutmann J, Kendall B. Unusual Appearances of Primary Central Nervous System Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Radiology (1994) 49, 696-702.

34 : Jenkins CN, Colquhoun IR. Characterization of primary intracranial lymphoma by computed tomography: an analysis of 36 cases and a review of the literature with particular reference to calcification haemorrhage and cyst formation. Clin Radiol 1998; 53: 428-34.

35 : Cotton F, Ongolo-Zogo P, Louis-Tisserand G, et al. IRM de diffusion-perfusion dans l'évaluation des lymphomes cérébraux. Journal of Neuroradiology, vol 33, n°4, Octobre 2006. Doi : JNR-10-2006-33-4-0150-9861-101019-200605090

36 : Lanfermann H, Heindel W, Schaper J, et al : CT and MR imaging in primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma. Acta Radiol 38: 259–267, 1997.

37 : Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24: 1281-8.

38 : Arimoto H, Shirotani T, Nakau H, et al. Primary Malignant Lymphoma of the Cavernous Sinus. Case Report. Neurol Med Chir (Tokyo) 40, 275-279, 2000.

39: Cheatle J, Aizenberg M, Weinberg J, et al. Atypical Presentation of Primary Central Nervous System Non-Hodgkin Lymphoma in Immunocompetent Young Adults. World Neurosurgery 79 [3/4]: 593.e9-593.e13, March/April 2013.

40: Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients : pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). Am J Clin Pathol 110:607-612, 1998.

41: Cecchi PC, Billio A, Colombetti V, et al. Primary high-grade B-cell lymphoma of the choroid plexus. Clin Neurol Neurosurg 110:75-79, 2008.

42 : Jung TY, Jung S, Lee MC, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma mimicking meningioma in lateral ventricle : a case report and possible pathogenesis. J Neurooncol 80:63-67, 2006.

43 : Kelley TW, Prayson RA, Barnet GH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the lateral ventricle. Leuk Lymphoma 46 : 1423-1427, 2005.

44: Ollivier M, Samier-Guerin A, Barberot De Laubriere C, et al. IRM des lymphomes primitifs du Système Nerveux Central : de la sémiologie Classique aux forms plus atypiques. JFR 2014 <http://lamediatheque.radiologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediaId=4081&channel=3277>

45 : Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma : presentation, diagnosis and staging. Neurosurg Focus 2006;21:E15

46 : Hui Y, Bo G, Jing L, et al. Lymphomatosis cerebri: a rare variant of primary central nervous system lymphoma and MR imaging. Cancer Imaging (2017) 17:26 DOI 10.1186/s40644-017-0128-2

47 : Rollins KE, Kleinschmidt-De Masters BK, Corboy JR, et al. Lymphomatosis cerebri as a cause of white matter dementia. Hum Pathol. 2005;36:282–90.

48: Adhikari N, Biswas A, Bakhshi S, et al. A rare case of paediatric primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate and rituximab-based chemoimmunotherapy and whole brain radiotherapy followed by tumour bed boost with three-dimensional conformal radiation technique. *Child's Nervous System*. Received: 20 December 2017/Accepted: 17 April 2018 # Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

49 : Roncaroli F, Poppi M, Riccioni L, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the sciatic nerve followed by localization in the central nervous system : case report and review of the literature. *Neurosurgery* 40: 618-621, 1997.

50 : Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. Primary CNS Lymphoma in immunocompetent patients. *Oncologist* 14 :526-539, 2009.

51 : Horger M, Fenchel M, Nagele T, et al. Water diffusivity : comparison of primary CNS lymphoma and astrocytic tumor infiltrating the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1384-7. Doi : 10.2214/AJR.09.2486

52 : Toh CH, Castillo M, Wong AM, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme : differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 ; 29 : 471-5.

53 : : Valles F, Perez-Valles C, Regalado S, et al. Combined Diffusion and Perfusion MR Imaging as Biomarkers of Prognosis in Immunocompetent Patients with Primary Central Nervous System Lymphoma. *AJNR American Journal Of Neuroradiology* 34:35– 40 Jan 2013

54 : Barajas RF, Rubenstein JL, Chang JS, et al. Diffusion-Weighted MR Imaging Derived Apparent Diffusion Coefficient Is Predictive of Clinical Outcome in Primary Central Nervous System Lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(1) 60-66, Jan 2010. Doi : 10.317/ajnr.A1750

55 : P. Kleihues, P.C. Burger, B.W. Scheithauer. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*, Springer Verlag, Berlin, 1999.

56 : Hartmanna M, Heilanda S, Hartinga I, et al. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters* 338 (2003) 119–122. Received 8 October 2002; received in revised form 12 November 2002; accepted 19 November 2002

57 : Lee IH, Kim ST, Kim HJ, et al. Analysis of perfusion weighted image of CNS lymphoma. *European Journal of Radiology*. EURR-4379, May 2009.

58 : Blasel S., Vorwerk R, Kiyose M, et al. New MR perfusion features in primary central nervous system lymphomas: pattern and prognostic impact. *Journal of Neurology* (2018) 265:647–658 <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8737-7>

59: Haldorsen IS, Espeland E, Larsson M, et al. Central Nervous System Lymphoma: Characteristic Findings on Traditional and Advanced Imaging. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 32 Jun-Jul 2011. DOI 10.3174/ajnr.A2171

60 : P. Alcaide-Leon, P. Dufort, A.F. Geraldo, et al. Differentiation of Enhancing Glioma and Primary Central Nervous System Lymphoma by Texture-Based Machine Learning *American Journal of Neuroradiology*. June 2017, 38 (6) 1145-1150; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5173>

61 : Ramos R, Fernandes JS, Almeida M, et al. A Rare Case of Spontaneous Remission and Relapse of a Primary Central Nervous System Lymphoma. *Acta Med Port*. 2018 Dec 28;31(12):777-783. doi: 10.20344/amp.10198. Epub 2018 Dec 28.

Tableau 1. Flow chart.

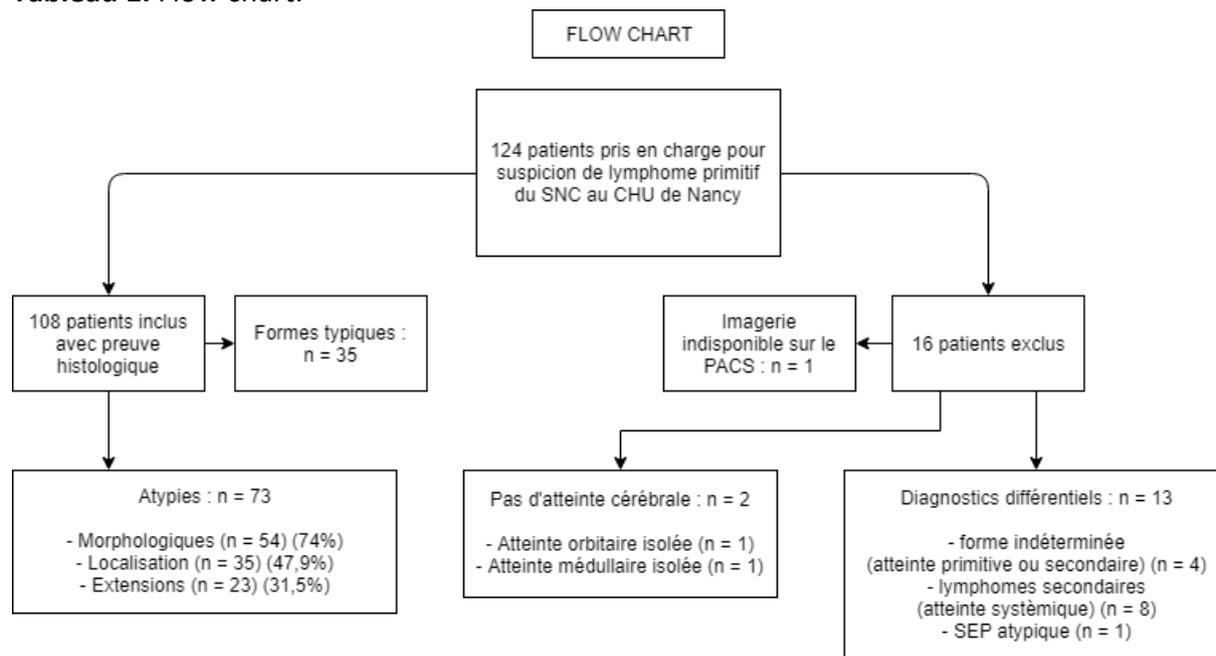
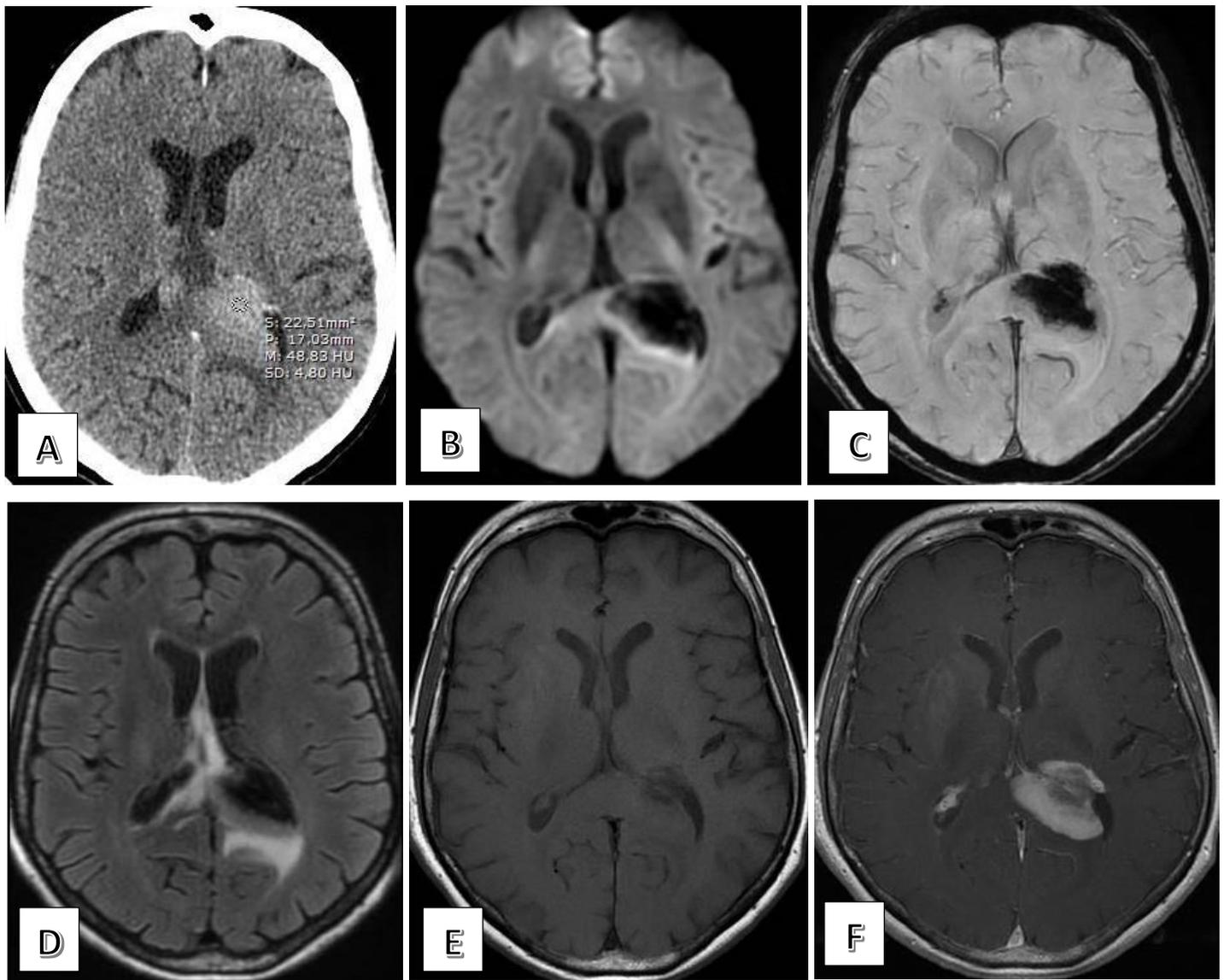


Tableau 2. Données démographiques.

Figure 1 Données démographiques		Formes typiques	Formes atypiques			Total
Nombre de patients		35 (32.4%)	Total: 73 (67.6%)			108
			Morphologiques	Localisation	Extension	
			54 (74.0%)	35 (47.9%)	23 (31.5%)	
Sexe	Femme	18 (51.4%)	33 (45.2%)			51 (47.2%)
	Homme	17 (48.6%)	40 (54.8%)			57 (52.8%)
Symptomatologie du diagnostic (>= 1 symptôme / patient)						
- AEG		8 (22.9%)	10 (13.7%)			18 (16.7%)
- Déficit sensitif et/ou moteur		7 (20.0%)	21 (28.8%)			28 (25.9%)
- Troubles phasique		5 (14.3%)	10 (13.7%)			15 (13.9%)
- Troubles cognitifs		8 (22.9%)	14 (19.2%)			22 (20.4%)
- Troubles comportementaux		1 (2.9%)	3 (4.1%)			4 (3.7%)
- HTIC		4 (11.4%)	3 (4.1%)			7 (6.5%)
- Syndrome confusionnel		7 (20.0%)	2 (2.7%)			9 (8.3%)
- Epilepsie		1 (2.9%)	7 (9.6%)			8 (7.4%)
- Autre		8 (22.9%)	10 (13.7%)			18 (16.7%)
Âge moyen au diagnostic		67.7ans	Total: 64.4ans			65.8ans
			54.5ans	67.2ans	59.1ans	
Décès en fin d'étude	OUI	20 (57.1%)	40 (54.8%)			60 (55.6%)
	NON	12 (34.3%)	22 (30.1%)			34 (31.5%)
	PDV	3 (8.6%)	11 (15.1%)			14 (13.0%)
Complications neurologiques						
- Absence de complication connue		27 (77.1%)	51 (69.9%)			78 (72.2%)
- Hydrocéphalie		4 (11.4%)	8 (11.0%)			12 (11.1%)
- Engagement		0 (0.0%)	5 (6.8%)			5 (4.6%)
- Hémorragie intra ou extra-axiale		4 (11.4%)	4 (5.5%)			8 (7.4%)
- Leptoméningite		0 (0.0%)	2 (2.7%)			2 (1.9%)
- Leucopathie post thérapeutique		4 (11.4%)	5 (6.8%)			9 (8.3%)

Figure 1. Remaniements hémorragiques intra lésionnels.

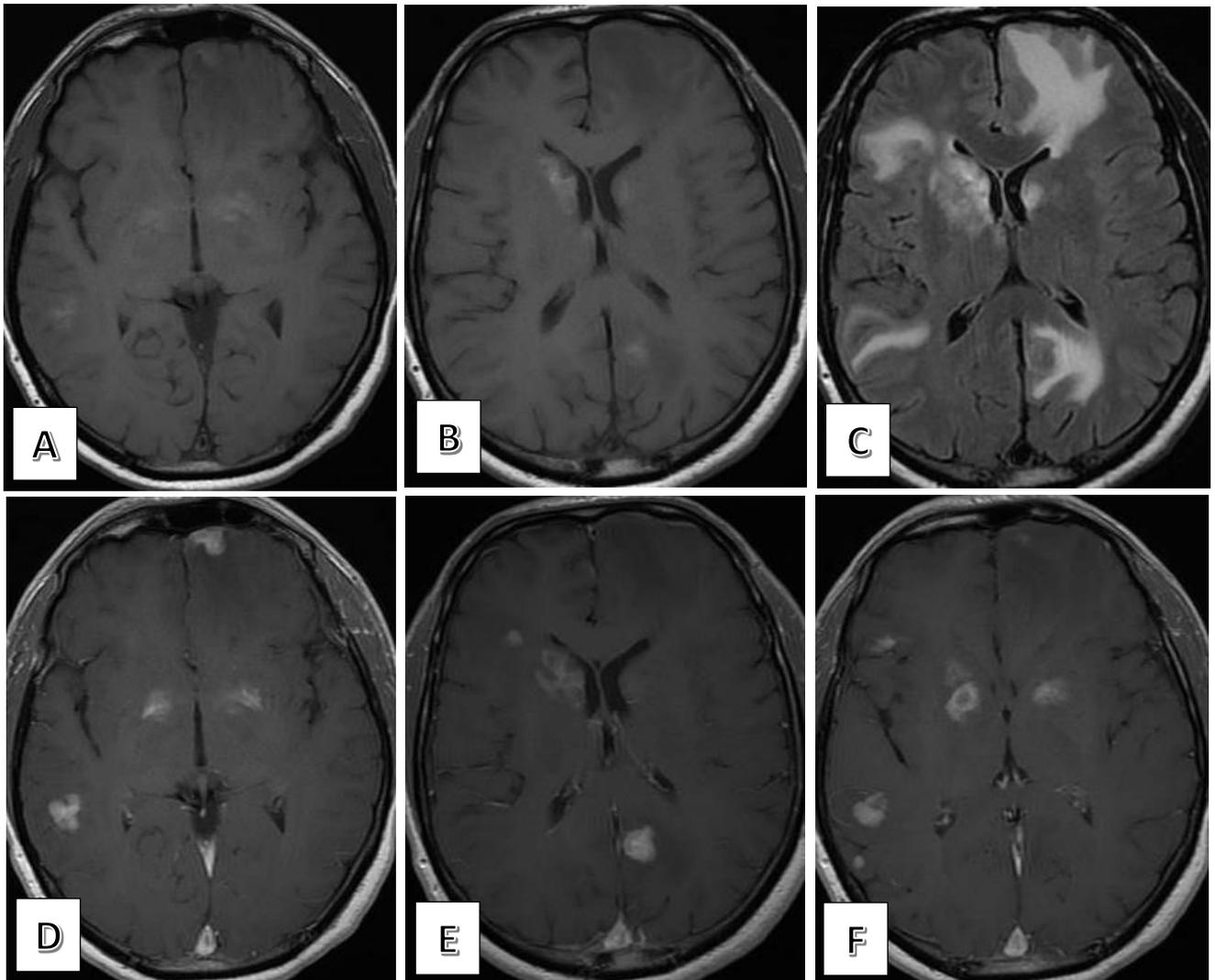


Troubles cognitifs et syndrome confusionnel chez une femme de 77 ans.

Lésion unique supra-tentorielle centrée sur le carrefour ventriculaire gauche, le splénium du corps calleux et le thalamus gauche.

Scanner cérébral en coupes axiales sans injection (A) : lésion spontanément hyperdense avec densité entre 40 et 50UH. IRM cérébrale en coupes axiales diffusion (B), T2 SWAN (C), FLAIR (D), T1 SE sans (E) et avec injection de gadolinium (F) : lésion prenant le contraste de façon intense et discrètement hétérogène, en hyposignal FLAIR et important hyposignal SWAN en rapport avec les remaniements hémorragiques négativant la diffusion (ininterprétable). L'histologie est en faveur d'un lymphome B diffus à grandes cellules bcl2+ avec remaniements hématiques et nécrotiques.

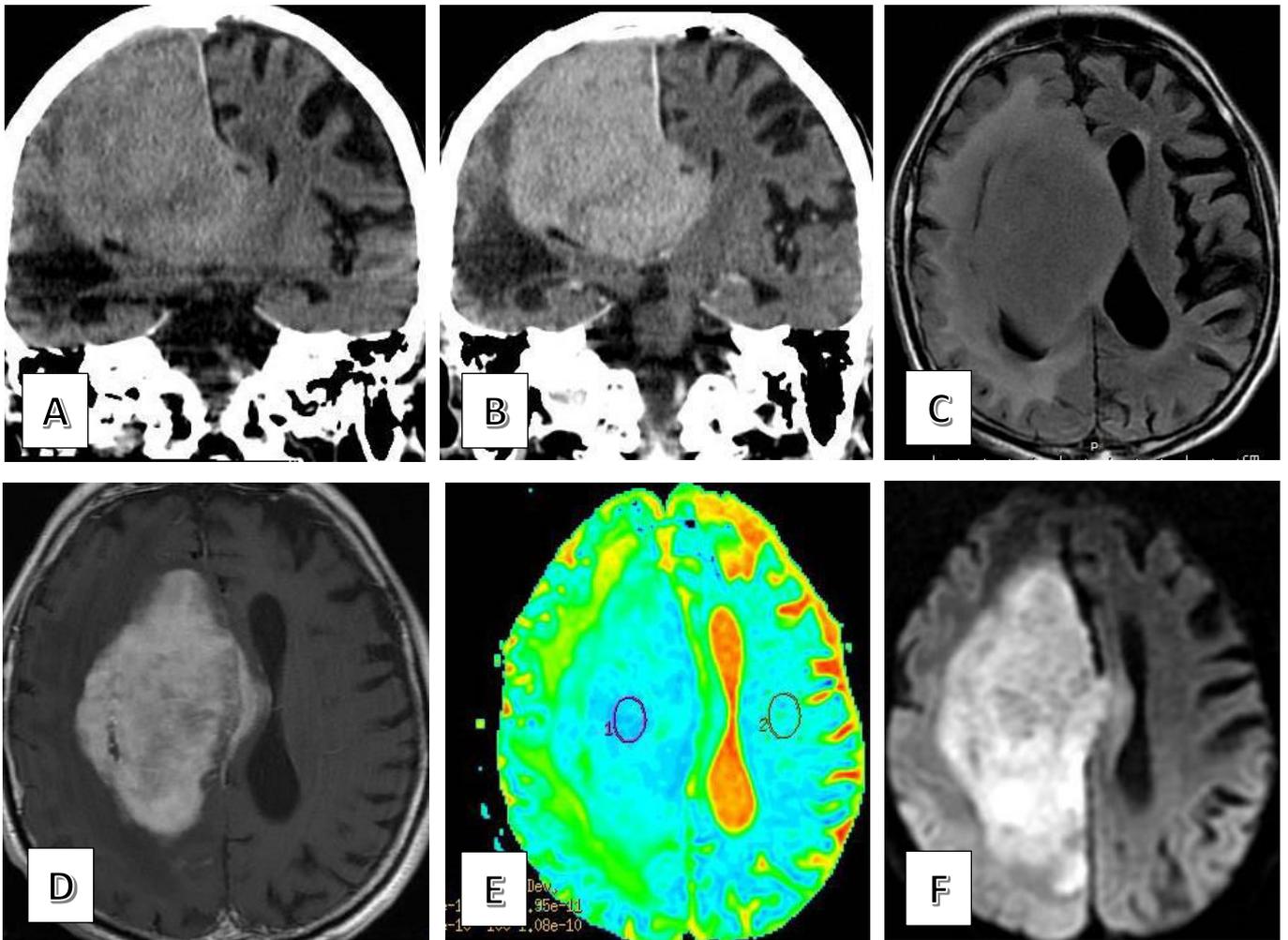
Figure 2. Hypersignal T1 spontané dans le cadre d'une atteinte tumorale plurifocale.



Homme de 53 ans avec troubles cognitifs.

IRM cérébrale en séquences axiales T1 (A et B), FLAIR (C) et T1 après injection de gadolinium (D, E et F) : atteinte supra tentorielle plurifocale périventriculaire, corticale et juxta corticale, avec lésions nodulaires en discret hypersignal T1 spontané, dont certaines sont réhaussées en cocarde à centre nécrotique, avec atteinte infiltrante associée en hypersignal FLAIR. La suspicion diagnostique initiale était celle de lésions secondaires. L'histologie après biopsie d'une lésion frontale gauche a confirmé le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules bcl2+.

Figure 3. Volumineuse lésion cortico sous corticale avec effet de masse marqué.



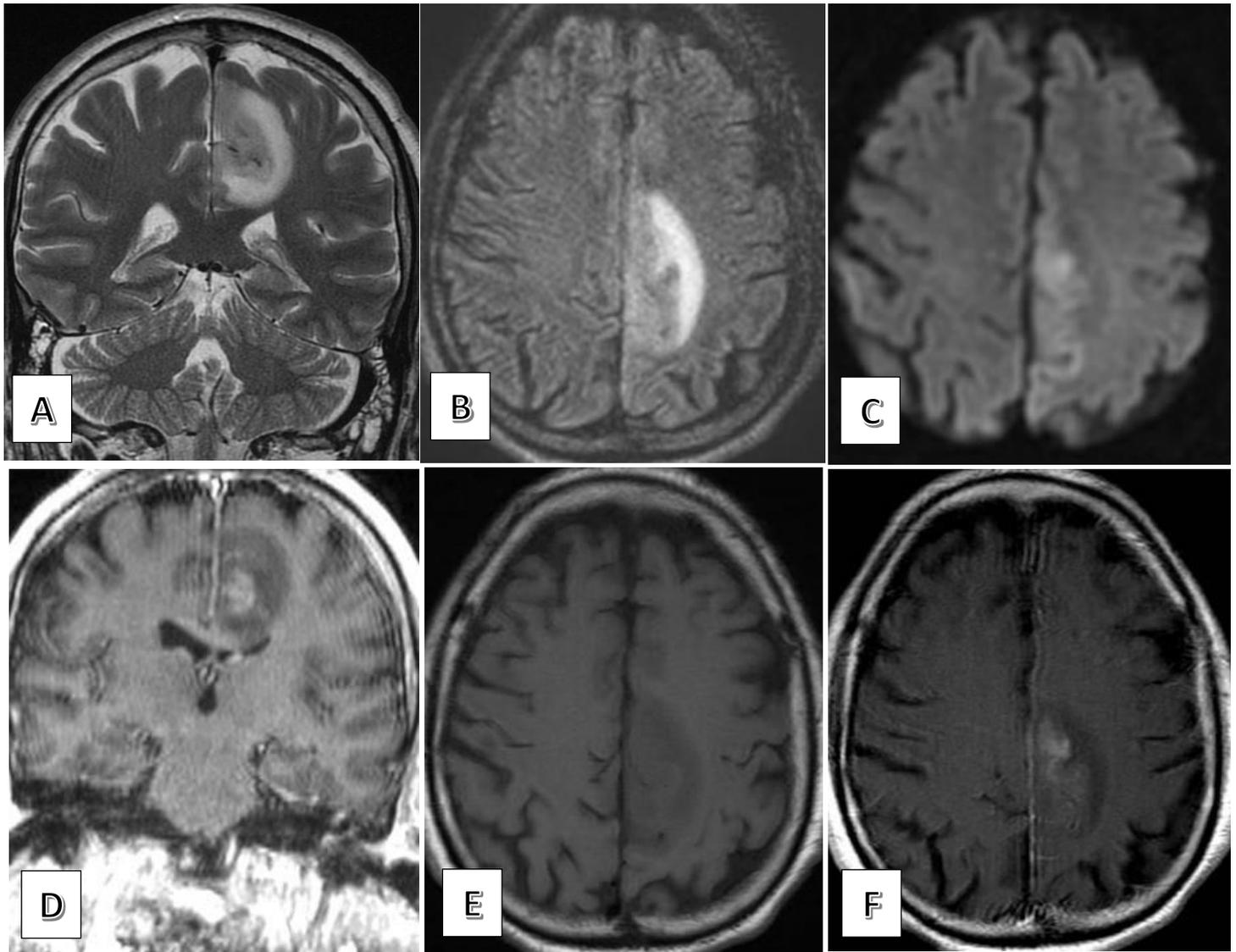
Homme de 69 ans présentant un syndrome confusionnel.

Scanner cérébral sans (A) et avec (B) injection de produit de contraste iodé en coupe coronale :

Volumineuse masse tissulaire hémisphérique droite spontanément hyperdense, fortement rehaussée, cortico sous corticale, atteignant le corps calleux et traversant la ligne médiane. Effet de masse marqué sur le système ventriculaire et engagement sous falcoriel.

IRM cérébrale en coupes axiales en séquence FLAIR (C), T1 après injection de gadolinium (D), cartographie ADC (E) et diffusion (F) : lésion en isosignal FLAIR avec œdème périlésionnel en hypersignal, à prise de contraste discrètement hétérogène, hypersignal diffusion avec restriction de l'ADC.

Figure 4. Atteinte corticale oedémateuse.

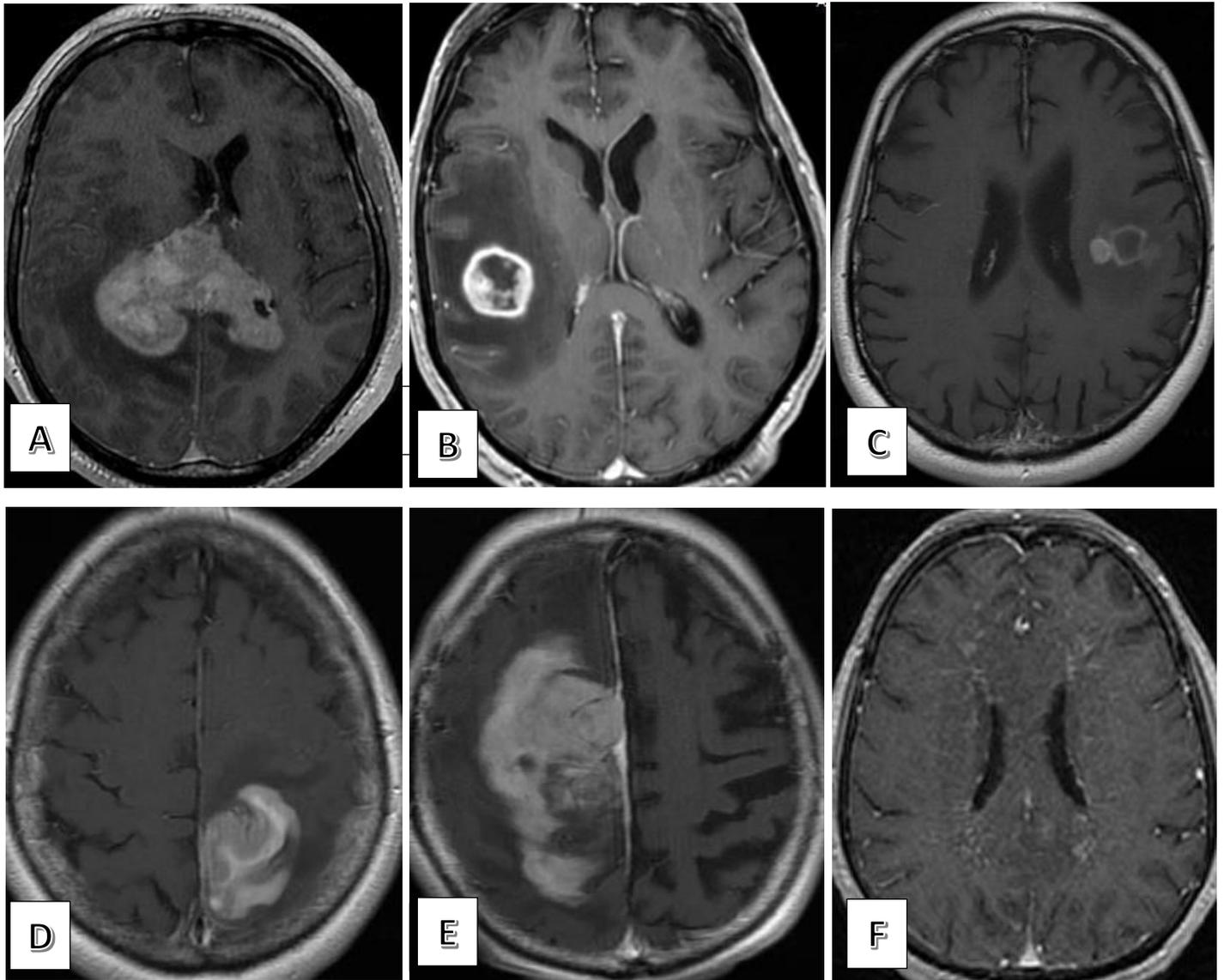


Homme de 48 ans avec épisodes de crises convulsives généralisées fébriles.

IRM cérébrale en séquences coronales T2 (A), axiales FLAIR (B), diffusion (C), axiales T1 SE sans (E) et avec (F) injection de gadolinium, coronales 3D T1 gadolinium (D).

Atteinte corticale fronto pariétale gauche parafalcarielle avec aspect tuméfié et en hypersignal T2-FLAIR et diffusion du cortex. Prise de contraste cortico sous corticale hétérogène et des leptoméninges en regard. Une encéphalite infectieuse a été initialement suspectée, puis le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules bcl2+ a été posé suite à une biopsie devant la progression lésionnelle sous traitement.

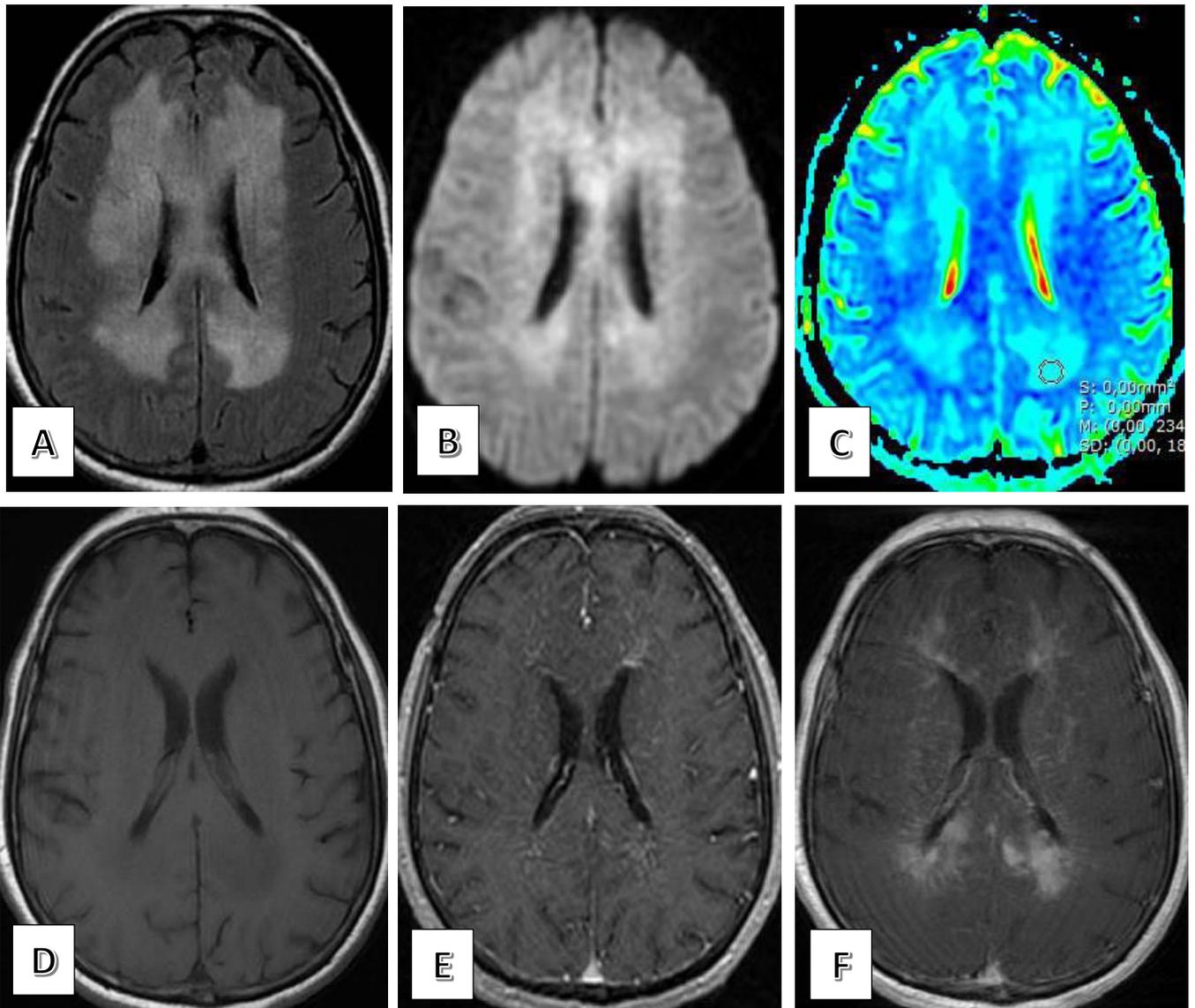
Figure 5. Différentes prises de contraste lésionnelles atypiques.



IRM cérébrales de différents patients immunocompétents en séquences axiales T1 après injection de gadolinium (A, B, C, D, F) et axiales FLAIR (E).

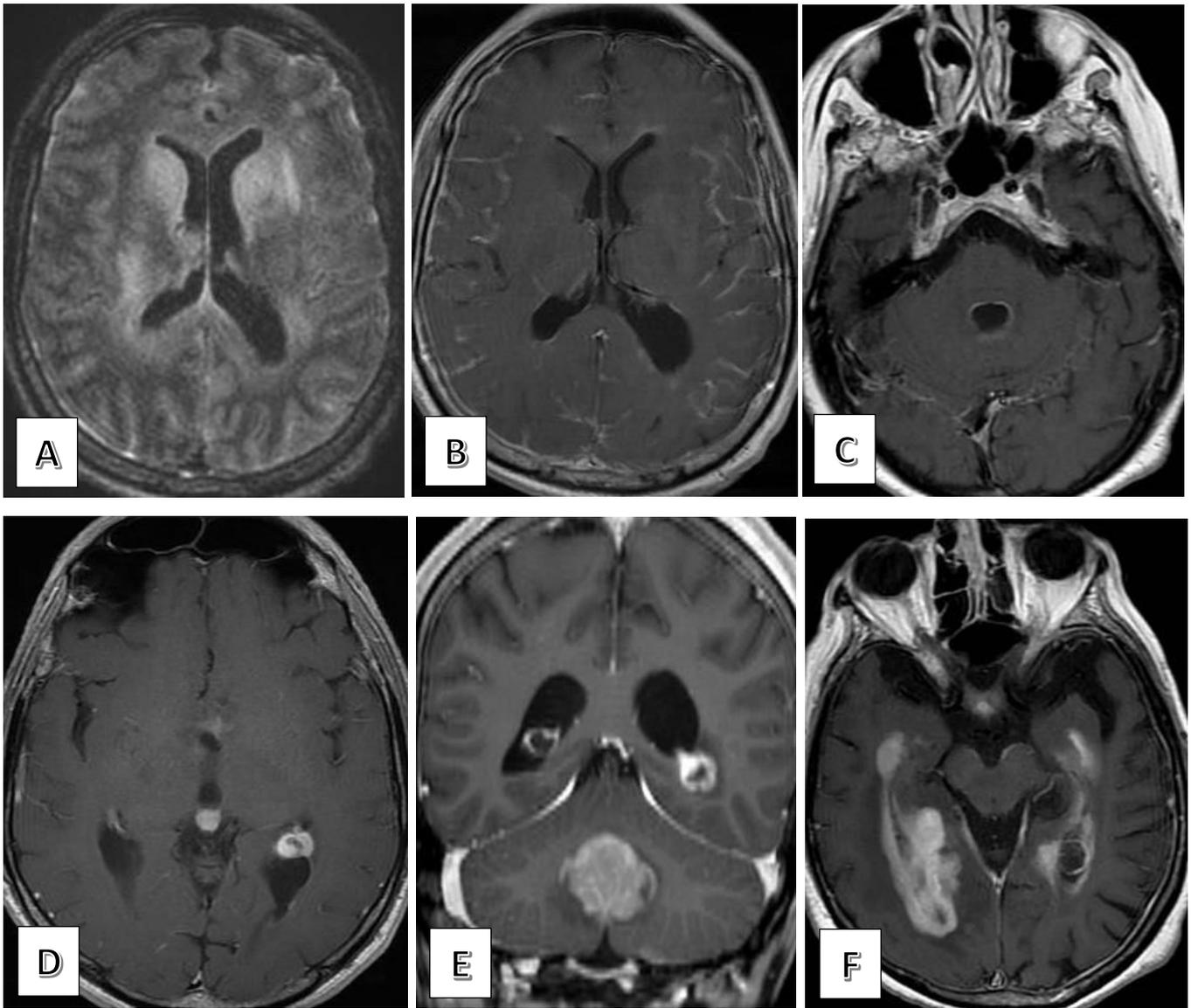
A : atteinte classique profonde périventriculaire avec rehaussement intense et quasi homogène, centrée sur le splénium du corps calleux. B : lésion sous corticale frontale droite à centre nécrotique non rehaussé et prise de contraste périphérique en cocarde, avec important œdème périlésionnel. C : lésion hétérogène sous corticale à composante nécrotique et portions charnues prenant le contraste de façon homogène. D : atteinte cortico sous corticale fronto-pariétale gauche avec prise de contraste et épaississement du ruban cortical. E : atteinte cortico-sous-corticale avec important effet de masse. F : atteinte sous-corticale globalement symétrique, avec prises de contraste linéaires diffuses perpendiculaires aux surfaces ventriculaires suivant le trajet des axes vasculaires profonds.

Figure 6. Lymphomatose cérébrale.



IRM cérébrale en coupes axiales d'une femme de 81 ans avec AEG et troubles cognitifs : Infiltration tumorale diffuse en hypersignal FLAIR (A), discret hypersignal diffusion (B) avec augmentation du coefficient d'ADC (C), hyposignal T1 (D) et rehaussement linéaire péri-vasculaire perpendiculaire aux surfaces épendymaires (E), puis floconneux sur un contrôle réalisé le mois suivant avant début du traitement (F).

Figure 7. Extensions tumorales méningées et épendymaires.



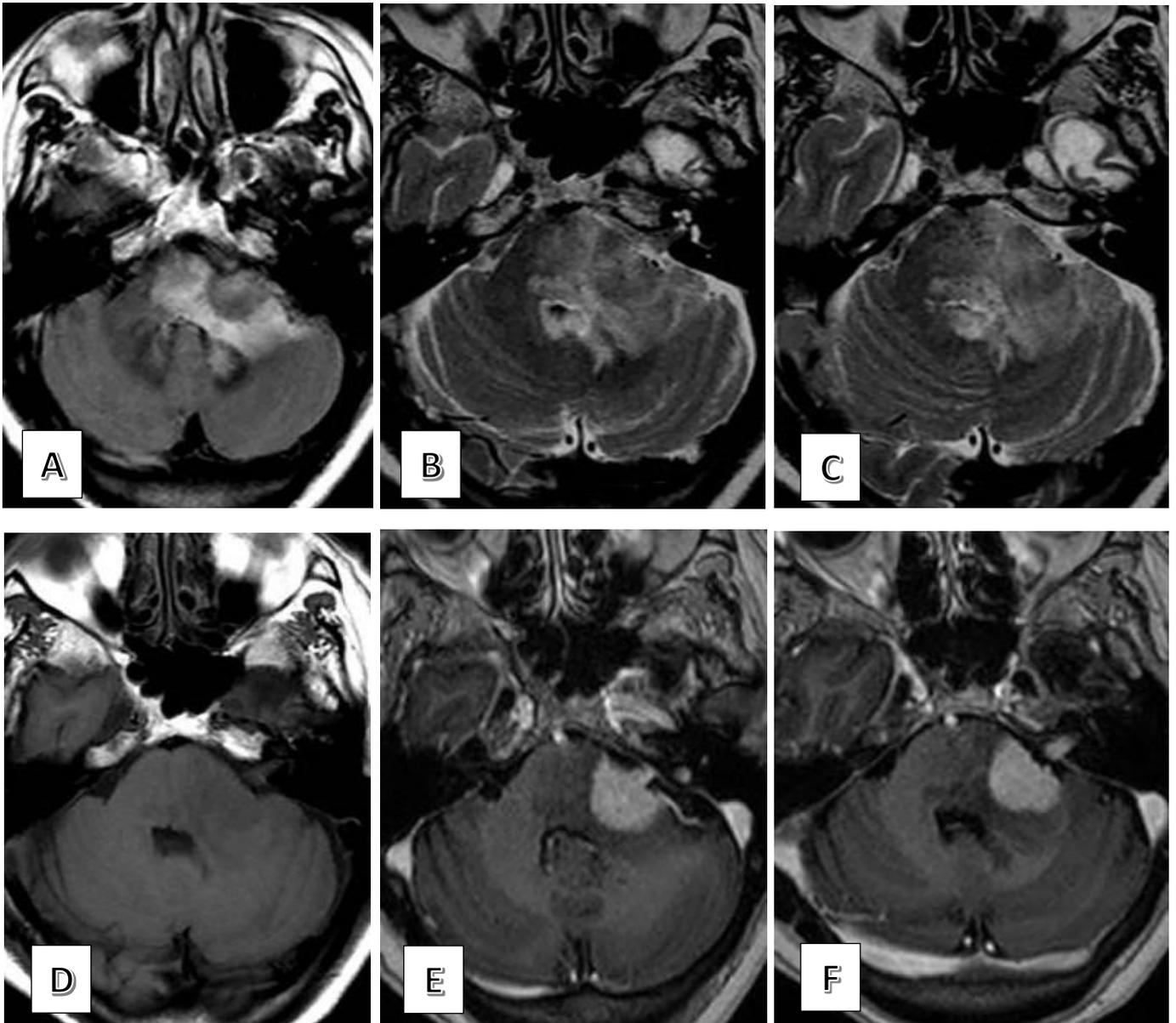
IRM cérébrales en coupes axiales T1 après injection de gadolinium (B, C, D, F), coronales T1 gadolinium (E) et axiales FLAIR (A).

A, B et C : atteinte leptoméningée diffuse avec prise de contraste des sillons corticaux avec effacement des circonvolutions et hypersignal FLAIR des espaces sous arachnoïdiens. Prise de contraste des surfaces épendymaires du V4.

D et E : atteinte plurifocale nodulaire du plexus choroïde gauche et au sein du V4, avec hydrocéphalie débutante.

F : atteinte périventriculaire avec prise de contraste diffuse des surfaces épendymaires et extension intraventriculaire au sein du carrefour droit.

Figure 8. Extension tumorale au CAI gauche.



Femme de 64 ans se plaignant de vertiges et de troubles visuels.

IRM cérébrale en séquences axiales FLAIR (A), T2 3 mm (B et C), T1 SE sans (D) et avec injection de gadolinium (E et F) : masse tumorale en hyposignal T2 centrée sur le pédoncule cérébelleux moyen gauche avec œdème péri-lésionnel et effet de masse sur le quatrième ventricule. Prise de contraste intense et homogène avec extension tumorale à l'angle ponto cérébelleux gauche puis au conduit auditif interne gauche, engainant le trajet nerfs VII et VIII gauches.

