



HAL
open science

Neurolymphomatose : atteinte du système nerveux périphérique révélant l'hémopathie : à propos d'une série de 15 cas

Pauline Ducatel

► To cite this version:

Pauline Ducatel. Neurolymphomatose : atteinte du système nerveux périphérique révélant l'hémopathie : à propos d'une série de 15 cas. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805744

HAL Id: hal-03805744

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805744v1>

Submitted on 10 Nov 2022

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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Pauline DUCATEL

Le 29 octobre 2020

Neurolymphomatose :

Atteinte du système nerveux périphérique révélant l'hémopathie,

A propos d'une série de 15 cas

Membres du jury :

Monsieur Le Professeur Marc DEBOUVERIE

Président du Jury

Monsieur Le Professeur Luc TAILLANDIER

Juge

Madame Le Professeur Louise TYVAERT

Juge

Madame Le Docteur Rabab DEBS

Juge

Monsieur Le Docteur Thierry MAISONOBE

Directeur de Thèse

Madame Le Docteur Maud MICHAUD

Codirectrice de Thèse



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 Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

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 - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - 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 - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - 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 - Thierry MAY - 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 - Jean-Luc SCHMUTZ - 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 - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} 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 Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER – Professeur Antoine VERGER

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

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

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

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 HYGIÈNE

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

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} 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 : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

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

1^{re} 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-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

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

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

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

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

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 LOEUILLÉ

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

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 JUILLIÈRE -

Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

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

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

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

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE 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

3° 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 Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° 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 - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° 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

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

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

Docteur Bruno GRIGNON

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

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 Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° 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 HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

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

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

Docteur Philippe GUERCI

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

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

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

2° sous-section : (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

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

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

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Anthony LOPEZ

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

1° sous-section : (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

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

Docteure Éva FEIGERLOVA

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

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

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

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

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 du Jury

Monsieur Le Professeur Marc Debouverie

Professeur et Chef de Service de Neurologie au CHRU de Nancy

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre écoute, vos conseils avisés et votre bienveillance tout au long de ces années d'internat.

Vos compétences et vos qualités humaines sont reconnues de tous.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur Le Professeur Luc Taillandier

Professeur de Neurologie au CHRU de Nancy

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et espère qu'il saura retenir votre intérêt.

Je peux témoigner de votre investissement auprès des patients, de votre sens de la pédagogie et de votre bienveillance pour les soignants.

Vos qualités et vos compétences suscitent toute notre estime.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Madame Le Professeur Louise Tyvaert

Professeur de Neurologie au CHRU de Nancy

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et espère qu'il saura retenir votre intérêt.

Vos connaissances, votre dynamisme, votre investissement auprès des patients et votre présence positive auprès des soignants sont reconnus de tous.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame Le Docteur Rabab Debs

Docteur en Neurologie à l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous suis infiniment reconnaissante de l'aide que vous m'avez accordée dans l'élaboration de ce travail et vous remercie pour l'accompagnement confiant et stimulant qui a été le vôtre.

J'ai été heureuse de bénéficier de votre expérience tout au long de ces mois de stage inter CHU. Votre investissement auprès des patients restera un modèle pour moi.

Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur Le Docteur Thierry Maisonobe

Docteur en Neurologie à l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet de thèse si intéressant et en ayant accepté d'en assurer la direction.

J'aimerais vous dire à quel point j'ai apprécié votre disponibilité et votre patience, ainsi que les précieux conseils, suggestions et encouragements que vous m'avez prodigués. J'ai été très sensible à votre gentillesse et à vos qualités d'écoute et de compréhension. Merci pour toutes ces heures consacrées à diriger mes recherches.

J'ai été impressionnée par vos compétences, votre capacité de travail et vos qualités humaines. Cela a été pour moi un honneur et un plaisir de pouvoir travailler et apprendre à vos côtés pendant ces mois de stage inter CHU.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

A notre Maître et Codirectrice de Thèse

Madame Le Docteur Maud Michaud

Docteur en Neurologie au CHRU de Nancy

Je vous remercie pour toute l'aide que vous m'avez accordée pour cette thèse et vous remercie d'en avoir assuré la Codirection.

Merci pour votre disponibilité, votre rigueur et vos nombreuses explications.

Cela a été un honneur pour moi de pouvoir partager vos connaissances, votre passion de la médecine.

Votre gentillesse, votre énergie, votre implication professionnelle sont un exemple au quotidien.

Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A l'ensemble des médecins du service de neurologie du CHRU de Nancy, qui m'ont accueillie avec sympathie lors de mon arrivée dans cette nouvelle ville. Je vous remercie d'avoir guidé mes premiers pas dans la profession, de m'avoir fait découvrir tous les aspects de cette magnifique spécialité qu'est la neurologie, de m'avoir accompagnée tout au long de mon parcours jusqu'au jour de la soutenance de thèse et auprès de qui j'aurai la chance, je l'espère, de continuer à me former.

Je vous exprime toute ma reconnaissance pour vos enseignements et votre pédagogie, votre accompagnement attentif et rigoureux, votre envie de transmettre vos connaissances et votre métier dans une ambiance si chaleureuse et conviviale, ce qui m'a beaucoup apporté tant sur le plan professionnel que personnel.

Au personnel paramédical et aux secrétaires du service de neurologie de Nancy, auprès de qui j'ai eu le plaisir de travailler. J'adresse tous mes remerciements pour votre aide et votre soutien tout au long du chemin parcouru. Je suis admirative de votre investissement et de votre implication au quotidien qui sont une véritable source d'inspiration pour moi.

A l'ensemble de l'équipe du service de neurologie du CHR de Metz, ce stage reste pour moi un très beau souvenir.

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre accueil, pour avoir participé à ma formation et à mon apprentissage de la neurologie. Vos connaissances et votre expérience m'ont permis de m'enrichir et de me perfectionner dans ma pratique médicale.

A l'équipe du service de Neurophysiologie Clinique du Professeur Naccache à la Pitié-Salpêtrière, qui m'a accueillie en stage inter CHU et auprès de laquelle cela aura été un réel plaisir de travailler malgré les circonstances un peu particulières de crise sanitaire. J'ai rencontré une équipe dynamique, très compétente, toujours à la recherche de l'excellence.

Je vous remercie très chaleureusement d'avoir bien voulu partager vos connaissances dans ce vaste domaine des pathologies neuro-musculaires. J'ai beaucoup appris aux côtés de chacun d'entre vous. Vous vous êtes montrés disponibles pour répondre aux questions, prodiguer des conseils, corriger des erreurs et ce toujours avec bienveillance.

Ce semestre avec vous restera l'un des plus enrichissants de mon internat.

Merci également aux techniciennes, aides-soignants et secrétaires, vous m'avez beaucoup apporté pendant ce stage par votre professionnalisme, votre enthousiasme et votre gentillesse.

A l'équipe du service de neurologie d'Epinal, qui m'a accompagnée, encadrée et formée pendant 6 mois et auprès de laquelle j'ai tant appris.

J'ai beaucoup d'admiration pour votre savoir-faire en neurologie générale. Votre dynamisme, votre curiosité, votre générosité, votre passion de la neurologie sont des exemples à suivre.

J'ai également une pensée pour les équipes paramédicales et les secrétaires qui participent activement à cette atmosphère chaleureuse et animée.

A l'ensemble de mes co-internes présents et passés.

J'adresse mes plus sincères remerciements à mes co-internes avec lesquels j'ai partagé de superbes moments lors de notre formation et en dehors. Toutes ces années d'études ont été riches de tant de souvenirs en votre compagnie, toujours enthousiaste et chaleureuse. Vos attentions, vos encouragements, votre bonne humeur m'ont accompagnée tout au long de ces années et m'ont été d'un grand réconfort au moment de partager avec vous mes instants de doute et d'hésitation, mais aussi de succès et de réussite. Je vous suis reconnaissante à tous pour ces moments d'entraide et d'échange, pour ces expériences partagées et votre soutien sans faille. Vous êtes pour moi bien plus que des collègues et je suis très heureuse d'avoir croisé votre route.

A mes parents.

Depuis le début de cette longue aventure et dans l'accomplissement de ce travail, votre soutien indéfectible m'a été précieux. Vous m'avez appris l'importance de la rigueur, du travail, de la persévérance, de la curiosité, valeurs qui m'ont été nécessaires à la finalisation de ce projet. Vous avez toute ma reconnaissance pour votre dévouement et votre abnégation pendant toutes ces années.

A mon frère, Arnaud, sur qui j'ai toujours pu compter.

J'espère que cette complicité qui nous unit restera intacte malgré la distance qui nous sépare maintenant. J'admire ton courage et ta détermination et te souhaite succès et réussite dans ce beau métier qui est le nôtre.

Merci à toutes et à tous.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au 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 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 seront 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 MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	19
I. INTRODUCTION GENERALE DU SUJET	20
1. Lymphomes Malins	20
1.1. Généralités	20
1.2. Epidémiologie	20
1.3. Clinique	20
1.4. Diagnostic	21
1.5. Bilan d'extension	22
1.6. Pronostic	22
1.7. Traitement	23
2. Neuropathies associées au lymphome malin	24
2.1. Généralités	24
2.2. Chimiothérapie	24
2.3. Radiothérapie	25
2.4. Neuropathies anti MAG	25
2.5. Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante	26
2.6. Vascularite	27
2.7. Atteinte motoneuronale	27
2.8. Amylose AL	28
2.9. Neuropathie liée à des dépôts endoneuronaux d'IgM	29
3. Neurolymphomatose	29
3.1. Généralités	29
3.2. Clinique	30
3.3. Diagnostic	30
3.4. Thérapeutique	32
4. Contexte	32
5. Bibliographie	33

II. NEUROLYMPHOMATOSIS	39
1. Abstract	39
2. Introduction	40
3. Material and methods	41
3.1. Patient recruitment	41
3.2. Clinical assessment.....	41
3.3. Electroneuromyography	41
3.4. Nerve biopsy	42
4. Results.....	43
5. Discussion	54
6. Bibliographie	57
III. CONCLUSION	59
1. Rappel du contexte de l'étude.....	59
2. Principaux résultats de l'étude	59
3. Discussion	60
4. Bibliographie.....	62
ANNEXES : Tableaux 7 à 11	63

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CIDP Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
CMAP Compound muscle action potential
CSF Cerebrospinal fluid
CT-TAP Computed tomography thorax abdomen pelvis
ELISA Enzyme-linked immunoassay
EMG Electromyogramme
ENMG Electroneuromyographie
EFNS/PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society
FDG Fluorodeoxyglucose
FLIPI Follicular Lymphoma International Prognostic Index
IL Interleukin
IPI International Pronostic Index
IRM Imagerie par résonance magnétique
MAG Myelin associated glycoprotein
MRI Magnetic resonance imaging
mRS Modified Rankin Scale
NL Neurolymphomatosis
NPRS Numerical Pain Rating Scale
ONLS Overall Neuropathy Limitations Scale
PCR Polymerase Chain Reaction
PETscan Positron Emission Tomography
PIDC Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique
PNS Peripheral Nervous system
SEP Somatosensory evoked potential
STIR Short T1 inversion recovery
TCR T-cell receptor
TDM TAP Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TEP Tomographie par émission de positon

I. INTRODUCTION GENERALE DU SUJET

1. Lymphomes Malins

1.1. Généralités

Le lymphome malin fait partie du groupe des hémopathies malignes. Il se définit comme une prolifération incontrôlée clonale aux dépens de cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire ou extra ganglionnaire.

On distingue classiquement la Maladie de Hodgkin (10% des lymphomes malins), lymphopathie particulière par sa présentation et son pronostic plutôt favorable, et les lymphomes non hodgkiniens (90% des lymphomes malins) qui constituent un groupe très hétérogène [1].

1.2. Epidémiologie

Les lymphomes malins représentent 3 à 5% des cancers de l'adulte. Leur incidence est en augmentation. Elle est estimée à 12 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an [2]. Ils occupent la 6^{ème} place des cancers les plus fréquents en France [3]. Leur apparition peut être favorisée par certaines infections virales (EBV, HTLV1) ou un terrain d'immunodépression [4], bien que ces associations soient retrouvées chez une minorité des patients.

Tableau 1 : Classement des pathologies malignes en fonction de leur incidence et du nombre de décès en France en 2005 (INCA 2009)

Localisations	Incidence			Décès		
	Effectif	Poids	Rang	Effectif	Poids	Rang
Prostate	62 245	19,5	1	9 202	6,3	4
Sein	49 814	15,6	2	11 201	7,7	3
Côlon-rectum	37 413	11,7	3	16 865	11,6	2
Poumon	30 651	9,6	4	26 624	18,3	1
Lèvre-Bouche-Pharynx	12 270	3,8	5	4 000	2,7	10
Lymphome malin non Hodgkinien	10 224	3,2	6	4 203	2,9	9

1.3. Clinique

Les manifestations cliniques du lymphome malin dépendent de sa localisation. Les tableaux conduisant le plus souvent à sa découverte sont :

- La présence d'une ou plusieurs lymphadénopathies périphériques, circonstance de diagnostic la plus fréquente, dont les critères de malignité sont une taille > 2 cm, une consistance ferme, un aspect non inflammatoire, un caractère indolore, sans adhérence aux plans superficiels ou profonds [5-6] ;
- Une fièvre au long court ou une altération de l'état général inexplicquée ;
- Un prurit sans cause évidente.

1.4. Diagnostic

Le diagnostic des lymphomes malins repose principalement sur un examen anatomopathologique. Ainsi une biopsie chirurgicale est généralement nécessaire pour obtenir un fragment du tissu atteint, lequel permettra la réalisation de plusieurs analyses :

- Une étude morphologique cellulaire et histologique de manière à préciser l'architecture de la tumeur et l'aspect de ses cellules ;
- Une étude immunohistochimique pour déterminer le type de lymphome B et T et apprécier d'autres caractéristiques immunophénotypiques utiles au diagnostic et au pronostic ;
- la congélation d'un échantillon pour des études immuno-histochimiques plus complètes et pour pratiquer de la biologie moléculaire afin de confirmer le caractère monoclonal de la prolifération tumorale, mais aussi pour rechercher des réarrangements de gènes spécifiques à certains lymphomes ;
- une étude cytogénétique.

Un anatomopathologiste expérimenté dans la prise en charge des hémopathies malignes sera chargé de l'interprétation et les résultats seront rendus selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2016 qui définit les sous-types de lymphomes malins selon des critères d'anatomopathologie en se basant à la fois sur l'immunophénotype, le génotype et la cytogénétique [7].

L'ensemble de ces données permettront de poser un diagnostic précis sur le type d'atteinte lymphomateuse.

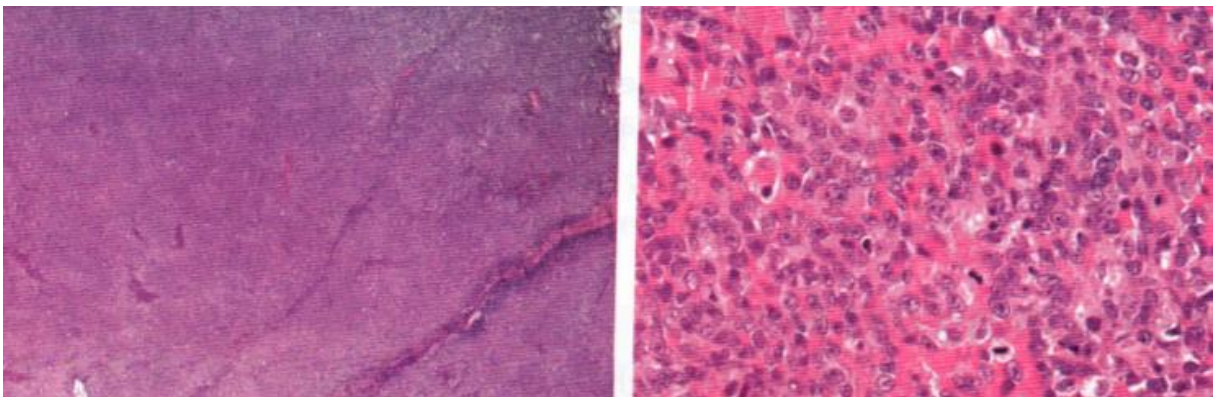


Figure 1 : Lymphome B diffus à grandes cellules. A gauche, infiltration diffuse du ganglion par des cellules lymphomateuses avec disparition de l'architecture ganglionnaire (x25). A droite, cellules lymphomateuses de grande taille possédant un noyau avec une chromatine claire contenant un ou plusieurs nucléoles ; nombreuses mitoses visibles. (x400) (D'après Société Française d'Hématologie. *Hématologie*. 3^{ème} édition. Elsevier Masson ; 2018.)

1.5. Bilan d'extension

Un bilan d'extension est ensuite effectué dans le but d'apprécier l'étendue de la maladie, de déterminer le pronostic et de mettre en place un traitement adapté.

Celui-ci comprend :

- Des examens d'imagerie avec une radiographie pulmonaire, un TDM TAP et un TEP scanner ;
- Des examens biologiques, en particulier un hémogramme sanguin, un bilan hépatique, un bilan rénal et une immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires ;
- Une ponction lombaire dans les lymphomes agressifs pour mettre en évidence une éventuelle localisation au niveau du système nerveux central ;
- Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire ne sont plus nécessaires dans le bilan d'extension chez la majorité des patients, étant donné la haute sensibilité du TEP scanner pour démontrer une extension de la maladie à la moelle osseuse [8-9].

1.6. Pronostic

Au terme de ce bilan d'extension, on peut préciser le stade de la maladie suivant la classification d'Ann Arbor, utilisée essentiellement pour la Maladie de Hodgkin [10].

Tableau 2 : Stade d'extension clinique de la maladie selon la classification d'Ann Arbor

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule structure lymphoïde (rate, thymus, anneau de Waldeyer) ou d'une seule localisation dans un territoire extra-ganglionnaire (IE) contigu.
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnée éventuellement d'une atteinte splénique (IIIS) (cf. note infra).
IV	Atteinte d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
A/B	Absence (A) ou présence d'au moins un (B) signe général : - fièvre (au moins 38° C pendant 8 jours consécutifs sans infection documentée) ; - sueurs nocturnes ; - perte de poids inexpliquée d'au moins 10 % du poids au cours des 6 mois précédents.
E	Envahissement d'une structure extralymphatique correspondant : - soit à la seule atteinte de la maladie (IE) ; - soit à une extension de contiguïté d'une atteinte ganglionnaire (IIE ou IIIE).
X	Désigne la présence d'une masse tumorale importante (ganglion de diamètre de plus 10 cm ou rapport médiastino-thoracique supérieur à un tiers).

Les stades III sont séparés en :
- stade III 1 : atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte ;
- stade III 2 : atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte du stade III 1.

Pour les lymphomes malins non hodgkiniens dont l'extension est plus difficile à évaluer avec précision, on préférera prendre en compte une combinaison de plusieurs facteurs d'intérêt pronostique et thérapeutique.

Une première distinction est établie selon le type histologique du lymphome : les lymphomes dits « indolents » sont opposés aux lymphomes dits « agressifs ». Puis des index sont proposés pour préciser le pronostic en fonction du sous-type de lymphome impliqué. Par exemple, on utilisera l'IPI (ou International Pronostic Index) [11] dans le cadre d'un lymphome B diffus à grande cellule, type de lymphome agressif le plus souvent rencontré et le FLIPI (ou Follicular Lymphoma International Prognostic Index) pour les lymphomes folliculaires faisant partie des lymphomes indolents [12].

Tableau 3 : International Pronostic Index

Paramètres	Facteurs défavorables	Groupe de risque	Nombre de facteurs défavorables
Age	> 60 ans	Faible risque	0 facteur
Stade clinique	III ou IV	Faible risque intermédiaire	1 facteur
Index de Performance	Supérieur ou égal à 2	Haut risque intermédiaire	2 facteurs
LDH	Elevé		
Nombre de localisations extra nodales	Supérieur ou égal à 2	Haut risque	3 facteurs ou plus

Tableau 4 : Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Paramètres	Facteurs défavorables	Groupe de risque	Nombre de facteurs défavorables
Age	> 60 ans	Faible risque	0-1 facteur
Stade clinique	III ou IV	Risque intermédiaire	2 facteurs
Hémoglobine	< 12 g/dl	Haut risque	3-5 facteurs ou plus
LDH	Elevé		
Atteinte nodale	Supérieure à 4		

1.7. Traitement

Le traitement des lymphomes malins est défini lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire traitant des hémopathies malignes.

Cette discussion réunissant plusieurs professionnels de disciplines différentes, spécialisés dans l'onco-hématologie, est garante d'une prise en charge personnalisée et optimale du patient, nécessaire devant la diversité anatomopathologique des lymphomes malins, leur pronostic hautement variable et la complexité des protocoles thérapeutiques.

Les moyens thérapeutiques à disposition comportent la radiothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans le cadre d'un lymphome non hodgkinien agressif, rapidement évolutif, le traitement sera intensif et aura pour but de parvenir à une guérison. Celle-ci est obtenue dans 50% des cas [13].

Concernant les lymphomes non hodgkinien indolents, lentement évolutifs, l'initiation d'un traitement, lorsque celui-ci est indiqué devant l'importance de la masse tumorale ou les symptômes liés à la maladie, visera à allonger la survie, la guérison n'étant que rarement acquise. La survie médiane des patients dans ce contexte est d'environ 10 ans [14].

Pour le lymphome hodgkinien, la survie d'un patient se situe autour de 90% dans les formes localisées et 50% dans les formes étendues [15].

2. Neuropathies associées au lymphome malin

2.1. Généralités

Les neuropathies survenant dans le contexte d'un lymphome malin concernent environ 5% des patients [16].

Elles sont caractérisées par leur grande hétérogénéité de présentation. Leur spectre clinique est très étendu et inclut un large éventail pouvant aller d'une atteinte axonale à démyélinisante avec divers degrés d'implication motrice et sensitive ou de localisation.

Cette diversité est liée à la grande variété de mécanismes lésionnels impliqués dans l'atteinte du système nerveux périphérique.

En dehors de l'étiologie infiltrative par le processus lymphoprolifératif que nous aborderons plus tard dans ce travail (cf partie 3 Neurolymphomatose), les causes reliant nerf périphérique et lymphome malin sont :

- iatrogène (chimiothérapie et radiothérapie) ;
- dysimmunitaire (neuropathie anti MAG, polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante, vascularite et atteinte motoneuronale) ;
- secondaire à la production inadaptée d'une protéine monoclonale (amylose AL, neuropathie liée à des dépôts endoneuronaux d'IgM).

2.2. Chimiothérapie

Les neuropathies chimio-induites sont généralement symétriques et à prédominance sensitive et apparaissent dans les 2 mois après le début du traitement.

Le mécanisme de toxicité de la chimiothérapie dépend de la molécule utilisée et de son mode d'action. Cette toxicité est la plupart du temps fonction de la dose cumulée reçue.

Le développement d'une telle neuropathie peut justifier la réduction des doses de chimiothérapie administrées voire l'arrêt de la molécule en cause selon la sévérité de l'atteinte [17].

Les vinca-alcaloïdes sont une famille d'agents anticancéreux ciblant les microtubules, régulièrement utilisés dans le cadre des lymphomes malins. Ils sont proposés dans le protocole RCHOP, traitement standard du lymphome B diffus à grandes cellules, du lymphome folliculaire et du lymphome de la zone marginale, ou dans le protocole ABVD pour le lymphome de Hodgkin.

Ils sont source de neuropathie axonale sensitivo-motrice qui survient généralement dans les trois premiers mois de traitement [18]. Rarement, il peut exister une atteinte des paires crâniennes ou une dysautonomie.

Les sels de platines, agents alkylants, plutôt introduits en seconde ligne du lymphome non hodgkinien (DHAOX, DHAC, DHAP) sont responsables d'un tableau de neuronopathie sensitive [19-20]. Les symptômes continuent classiquement de s'aggraver plusieurs semaines, voire plusieurs mois après l'arrêt du traitement [21]. Ce phénomène est appelé « coasting ».

L'oxaliplatine induit par ailleurs des paresthésies déclenchées par le froid, localisées au niveau des mains, de la face, de la cavité orale, réversibles en quelques jours [18].

D'autres molécules, moins fréquemment utilisées dans la prise en charge des lymphomes malins, telles que le bortezomib, le brentuximab vedotin, le lenalidomide ou la cytarabine, peuvent être également responsables de neuropathies.

2.3. Radiothérapie

Les indications de radiothérapie curative dans le lymphome malin sont aujourd'hui très limitées et seulement en complément de la chimiothérapie. Elles concernent principalement les lymphomes de forme localisée.

La topographie de l'atteinte dépend du site irradié. Il existe des formes de plexopathies brachiales précoces post radiques d'évolution plutôt favorable et des formes tardives, les plus fréquentes, d'aggravation progressive, qui débutent d'un an à plusieurs dizaines d'années après la fin de la radiothérapie.

La plexopathie brachiale tardive est caractérisée par un début distal avec des troubles sensitifs peu douloureux d'extension lente et des signes moteurs tardifs. La plexopathie lombo-sacrée démarre plutôt en distalité, prédomine sur le versant moteur et peut être asymétrique.

L'atteinte plexique s'associe volontiers à un lymphoedème. L'électromyogramme peut enregistrer des myokimies, évocatrices alors du diagnostic [22].

Un syndrome de la tête tombante avec atrophie musculaire des régions scapulaires est décrit dans la littérature chez les patients ayant été traités selon un protocole d'irradiation en mantelet dans le cadre d'un lymphome de Hodgkin [23-24].

2.4. Neuropathies anti MAG

Il s'agit d'une cause rare de neuropathie, touchant davantage les hommes que les femmes (H/F=1.5) et survenant le plus souvent chez le sujet dans sa sixième décennie [25].

Elle est secondaire à une production, par une population clonale, d'immunoglobulines de type IgM dirigées contre la protéine MAG. Cette glycoprotéine membranaire est située au sein de la myéline, et joue un rôle dans la pérennité des axones myélinisés et la transmission de signaux entre axones et oligodendrocytes [26].

Cette neuropathie est typiquement démyélinisante, ataxiante, à prédominance sensitive, distale, chronique pouvant être associée à des tremblements posturaux. Elle peut répondre aux critères de PIDC [27] mais s'en distinguera néanmoins par une diminution homogène et symétrique des vitesses de conduction motrice, un allongement disproportionné des latences distales et une absence de blocs de conduction [28-29]

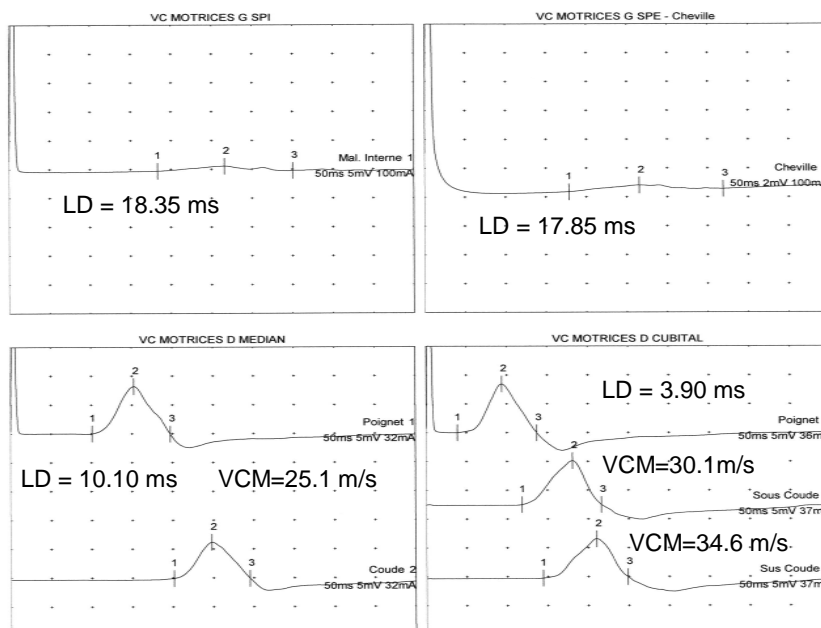


Figure 2 : Allongement majeur des latences distales et diminution des vitesses de conduction motrice chez un patient porteur d'une neuropathie anti-MAG (LD=latence distale et VCM = vitesse de conduction motrice)

Les anticorps anti MAG sécrétés sont dosés dans le sang par une technique ELISA.

Sur le plan thérapeutique, le Rituximab est le plus couramment utilisé, seul ou en association avec le traitement de l'hémopathie en cause. Le bénéfice de cet anticorps monoclonal anti-CD20 est largement rapporté dans la littérature dans des séries de cas. Deux essais cliniques contrôlés n'ont cependant pas réussi à démontrer sa supériorité contre placebo [30-31]. Ces études ont été confrontées à une difficulté d'évaluation objective des troubles sensitifs distaux ou de l'ataxie proprioceptive, souvent au premier plan dans cette pathologie rare d'évolution très progressive, par défaut d'échelle précise validée dans ce type de symptômes.

2.5. Polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante

Ces neuropathies sont attribuées à un dysfonctionnement immunitaire anormalement dirigé contre la gaine de myéline, favorisé par une hémopathie sous-jacente. Les sujets concernés présentent un tableau rappelant celui des polyradiculoneuropathies idiopathiques avec faiblesse symétrique des quatre membres, prédominant en proximal, associée à des troubles sensitifs. Des éléments de démyélinisation sont observés à l'EMG [27].

Ces polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes surviennent plus fréquemment chez les patients porteurs d'un lymphome malin qu'en population générale. Elles précèdent la découverte de l'hémopathie dans 75% des cas [32].

Pour le sujet atteint et présentant les atypies suivantes : une évolution sévère et rapide, une résistance au traitement par corticoïdes ou par immunoglobulines, une perte axonale précoce, une gammopathie monoclonale ou une atteinte systémique [33], la recherche approfondie d'une hémopathie maligne se justifie.

La prise en charge se fonde sur une association chimiothérapie et traitement immunomodulateur par immunoglobulines, corticoïdes ou échanges plasmatiques.

2.6. Vascularite

Une atteinte vasculitique du système nerveux périphérique peut être secondaire à un syndrome lymphoprolifératif, par l'intermédiaire d'un mécanisme paranéoplasique ou d'une cryoglobulinémie de type I composée d'immunoglobulines qui précipitent et se dissolvent à partir de 37°C [34].

Elle aboutit à une mononeuropathie simple ou multiple, sensitive ou sensitivo-motrice, d'installation d'ordinaire brutale. Elle peut également se présenter comme une polyneuropathie sensitivo-motrice distale lorsqu'évoluée [35].

Des signes extra-neurologiques tels qu'une altération de l'état général ou une atteinte cutanée, rénale ou articulaire peuvent compléter le tableau [36].

Le diagnostic est histologique. L'examen anatomopathologique de la biopsie neuromusculaire montre une infiltration segmentaire et focale de la paroi des vaisseaux de petits et moyens calibres, accompagnée de lésions pariétales entraînant une sténose ou occlusion des vaisseaux et induisant des lésions ischémiques et une dégénérescence axonale [36-37].

Le traitement spécifique, combiné à celui de l'hémopathie comprendra une corticothérapie à haute dose, éventuellement associée à un traitement immunosuppresseur [36]. Lorsque la cryoglobulinémie est positive, le Rituximab sera privilégié [38].

2.7. Atteinte motoneuronale

L'atteinte peut concerner le motoneurone périphérique et/ou le motoneurone central.

Le diagnostic s'appuie essentiellement sur l'examen neurologique et l'EMG. L'examen neurologique s'attache à rechercher des signes d'atteinte du motoneurone périphérique aux étages spinaux (déficit moteur, amyotrophie, crampes, fasciculations) et bulbaires (troubles de la déglutition, dysarthrie, amyotrophie linguale et fasciculations) et des signes d'atteinte du motoneurone central (syndrome pyramidal et pseudo-bulbaire).

L'EMG retrouve une réduction des amplitudes motrices, des conductions sensitives normales, des signes de dénervation chronique et une activité spontanée de type fibrillation, potentiel lent de dénervation ou fasciculation.

De manière exceptionnelle et discutée, des associations lymphome malin et atteinte motoneuronale ont été rapportées [39]. Dans ce cadre, le motoneurone périphérique est plutôt impliqué seul avec des anomalies dysimmunes pouvant éventuellement se surajouter telles que la présence d'anticorps anti gangliosides.

Il est estimé que les symptômes neurologiques précèdent majoritairement la découverte du lymphome malin [40]. Dans le contexte d'une atteinte motoneuronale, un âge supérieur à 40 ans, une gammopathie monoclonale, une protéinorrachie > 0.75 g/l, une atteinte isolée du motoneurone périphérique [41] incitent à rechercher un lymphome malin associé.

L'efficacité du traitement oncologique sur la maladie neurologique reste débattue dans la littérature [42-43].

2.8. Amylose AL

L'amylose AL est liée à des dépôts amyloïdes de chaînes légères monoclonales d'immunoglobulines. Celles-ci acquièrent une conformation tertiaire instable et polymérisent sous forme de fibrilles d'amylose insolubles qui vont s'accumuler dans la substance extracellulaire de différents tissus, dont le système nerveux périphérique, et provoquer leur dysfonctionnement [44].

Elle occasionne sur le plan neurologique une polyneuropathie d'évolution sévère et rapide, à prédominance sensitive, douloureuse, avec une composante petites fibres et une dysautonomie précoce. Des formes multifocales avec atteinte des nerfs crâniens peuvent également se rencontrer [33]. Un syndrome du canal carpien est fréquemment retrouvé [45]. Elle peut s'accompagner d'un amaigrissement ou d'une atteinte extra-neurologique en particulier cardiaque, rénale ou digestive.

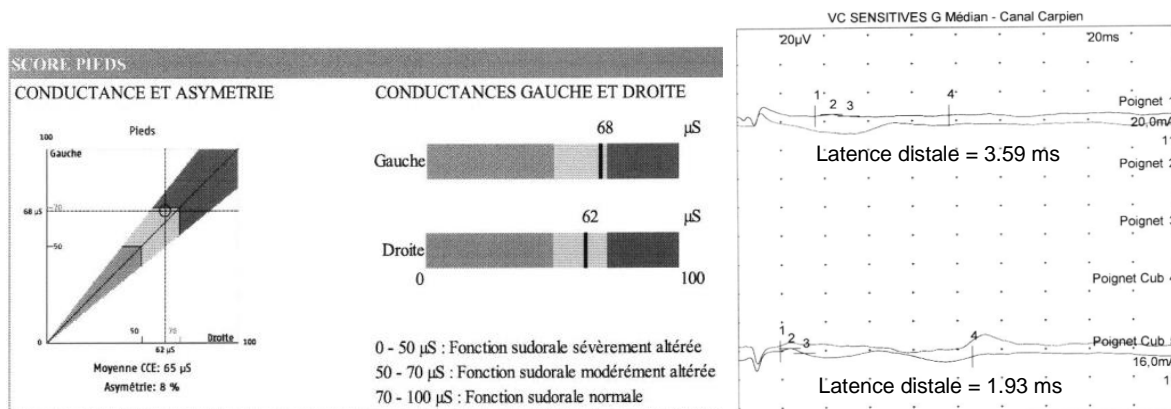


Figure 3 : Patient porteur d'une amylose AL

A gauche, sur un SUDOSCAN : diminution de la conductance du chlorure aux membres inférieurs comme aux membres supérieurs par altération de la fonction des glandes sudoripares témoignant d'une atteinte petites fibres.

A droite, augmentation de la latence distale sensitive sur le médian gauche par rapport à l'ulnaire gauche attestant de la présence d'un syndrome du canal carpien gauche

Le diagnostic est histologique et repose sur la mise en évidence, dans un tissu, de dépôts amorphes, homogènes, acellulaires, colorés par le Rouge Congo en microscopie optique et présentant un dichroïsme et une biréfringence jaune/vert en lumière polarisée. En microscopie électronique, il est observé des fibrilles amyloïdes de 7 à 10 nm de diamètre de disposition aléatoire [46].

Pour caractériser le type d'amylose responsable, des techniques d'immunofluorescence directe ou d'immunohistochimie à l'aide d'un panel d'anticorps spécifiques sont utilisées [47].

Le traitement de l'hémopathie en cause permet de réduire la production de la protéine amyloïde [48].

2.9. Neuropathie liée à des dépôts endoneuronaux d'IgM

Elle se présente généralement comme une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice sévère sans dysautonomie. Des éléments de démyélinisation peuvent occasionnellement se surajouter [49].

Ces neuropathies sont secondaires à l'accumulation d'immunoglobulines de type IgM dans l'endoneurium [50]. En microscopie optique, la présence de dépôts amorphes, homogènes et acellulaires, semblables à ceux rencontrés dans l'amylose, ne sont que rarement visibles. Ils se distinguent des dépôts amyloïdes par une absence de coloration au Rouge Congo. L'immunofluorescence directe peut également offrir la possibilité de caractériser ces dépôts d'IgM [51]. Le diagnostic reposera néanmoins principalement sur l'analyse en microscopie électronique et la technique d'immunogold permettant de montrer la présence de la chaîne lourde et/ou légère au niveau de l'endoneurium [50-51].

En l'absence de traitement spécifique reconnu, la prise en charge s'appuiera sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente.

3. Neurolymphomatose

3.1. Généralités

La neurolymphomatose correspond à une atteinte du système nerveux périphérique par infiltration directe des nerfs par des cellules lymphomateuses. Il s'agit d'une présentation rare mais grave du lymphome malin non hodgkinien. Le lymphome B diffus à grandes cellules est le sous-type de lymphome malin que l'on rencontre le plus fréquemment dans ce contexte [52-53]

Le terme « neurolymphomatose » a été employé pour la première fois par Lhermitte et Trelles en 1934 [54] par analogie avec une zoonose aviaire la « Neurolymphomatose des gallinacés » ou Maladie de Marek (1907) [55], qui correspond à une infiltration lymphomateuse touchant volontiers les nerfs, secondaire à une infection virale par un alphaherpesvirus hautement contagieux.

Au fil des années, la connaissance de ce rare type de présentation neurologique des lymphomes malins s'est peu à peu éclaircie.

En pratique, en présence d'une neurolymphomatose, nous sommes confrontés à trois situations distinctes :

- La première concerne le patient avec un antécédent de lymphome malin. Et, soit lors du bilan d'extension initial, soit au cours de l'évolution de la maladie ou encore lors d'une rechute après traitement, ce patient va présenter une atteinte lymphomateuse du système nerveux périphérique ;
- La deuxième situation où la neurolymphomatose est le mode de découverte d'un lymphome malin, avec un bilan d'extension révélant une atteinte systémique non au premier plan ;
- La troisième correspond à une neurolymphomatose restreinte au système nerveux périphérique avec un bilan d'extension qui se révèle au contraire négatif et une atteinte lymphomateuse qui reste confinée au système nerveux périphérique.

3.2. Clinique

La neurolymphomatose peut affecter toute structure du système nerveux périphérique que ce soient les racines, les troncs nerveux, les plexus et les nerfs crâniens.

Elle se manifeste selon une grande hétérogénéité de présentation clinique [56]. Trois caractéristiques principales doivent cependant faire évoquer le diagnostic, d'autant plus lorsqu'elles sont associées :

- La douleur, souvent au premier plan est sévère, incessante, sans répit, s'étend à des territoires dépassant ceux des racines et troncs nerveux impliqués avec un retentissement majeur et une tendance à échapper aux traitements antalgiques conventionnels [52] [57] ;
- La neuropathie est volontiers asymétrique lors de son installation avec une évolution progressive conduisant à sa bilatéralisation ;
- L'évolution est rapidement défavorable en quelques semaines à quelques mois selon un pattern en marche d'escalier ou avec une diffusion progressive en tache d'huile [58].

Quatre profils électro-cliniques principaux ont été rapportés dans la littérature : les neuropathies douloureuses qui représentent environ 31% des neurolymphomatoses, les neuropathies non douloureuses (28%), les atteintes des nerfs crâniens (21%) et les mononeuropathies (15%) [52] [59].

Les nerfs crâniens les plus fréquemment touchés sont les nerfs oculomoteurs, le nerf facial et le trijumeau.

3.3. Diagnostic

Le diagnostic de neurolymphomatose est complexe. Il est le plus souvent retardé, avec un délai de plusieurs mois entre l'apparition des premiers symptômes et la pose du diagnostic. En effet devant une présentation clinique la plupart du temps peu spécifique, il convient de considérer un large éventail de diagnostics différentiels pouvant expliquer la neuropathie, tels qu'un mécanisme vascularitique, dysimmunitaire, toxique... [60-61]

L'histoire médicale du patient peut faciliter l'évocation du diagnostic, en particulier lorsqu'il existe un antécédent de lymphome malin. La neurolymphomatose est rarement la première manifestation d'un lymphome non hodgkinien et 80% des neurolymphomatoses s'inscrivent dans un contexte de rechute ou de progression de cette maladie [62-63].

Il y a 20 ans, près de la moitié de ces infiltrations du système nerveux périphérique étaient révélées lors d'un examen post mortem [64]. Ces dernières années, la neurolymphomatose a vu son spectre clinique se préciser et a bénéficié de l'évolution des techniques d'imagerie et de biologie, permettant une meilleure reconnaissance et un diagnostic plus précoce de cette pathologie. Celui-ci repose aujourd'hui principalement sur l'ENMG, l'imagerie avec l'IRM et le TEP scan, la ponction lombaire et la biopsie neuro-musculaire.

L'ENMG, prolongement de l'examen clinique, permet de préciser le site et le type d'atteinte neuropathique et oriente la suite du bilan étiologique. Cet examen permet par ailleurs de guider la biopsie neuro-musculaire, lorsqu'elle s'avère nécessaire.

L'imagerie occupe également une place importante dans la démarche diagnostique avec en particulier l'IRM et le TEP scan. Dans un contexte évocateur, ces deux examens peuvent montrer des anomalies sur les trajets radiculaires ou tronculaires.

L'IRM centrée sur un tronc nerveux, une racine ou un plexus, peut mettre en évidence une hyperintensité T2/STIR soulignant un élargissement linéaire ou fusiforme du nerf pouvant s'associer à une prise de contraste à l'injection de gadolinium [65]. Le TEP scan, quant à lui, peut retrouver un hypermétabolisme situé sur le trajet d'un nerf atteint [61]. Il a également l'avantage de dépister dans le même temps d'autres localisations systémiques [65]. Enfin, il peut être utile pour suivre et évaluer la réponse thérapeutique [66].

Ces deux examens possèdent une sensibilité élevée dans le cadre de la neurolymphomatose, autour de 75% pour l'IRM [52] [62] et 85% pour le TEP scan [62]. Malgré les progrès techniques dont a bénéficié l'imagerie ces dernières années, il est parfois difficile de distinguer la neurolymphomatose des autres infiltrations tumorales des nerfs ou des pathologies inflammatoires [65] [67].

Dans le cadre d'un lymphome malin connu, la visualisation nette d'une atteinte du système nerveux périphérique à l'IRM ou au TEPscan chez un patient présentant un tableau clinique et électrophysiologique compatible est suffisante pour retenir le diagnostic de neurolymphomatose [68]. Il conviendra néanmoins d'écarter les autres causes de neuropathies pouvant être associées au lymphome malin (cf 2. Neuropathies associées au lymphome malin).

Par contre, en l'absence d'un antécédent d'hémopathie, une confirmation sur des données anatomopathologiques est indispensable pour asseoir le diagnostic.

Une infiltration du système nerveux périphérique peut être établie par la PL ou la biopsie neuro-musculaire. Celles-ci peuvent déceler la présence de cellules anormales ayant des caractéristiques évocatrices de malignité et permettre de démontrer l'existence d'une population clonale de cellules lymphoïdes [69].

La ponction lombaire est utile en particulier lorsque la neurolymphomatose s'accompagne d'une infiltration méningée. Une hyperprotéinorrhachie est fréquente (60%) [62], une méningite lymphocytaire est parfois observée. La réalisation d'un immunophénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux avec prévention de la dégradation cellulaire par une solution stabilisatrice TransFix[®] est recommandée pour détecter des cellules suspectes de malignité. Une recherche de monoclonalité par PCR peut également être effectuée. Il est nécessaire de répéter cet examen pour optimiser son efficacité [58].

La sensibilité de la biopsie neuro-musculaire pour le diagnostic de neurolymphomatose est estimée à 88% [62]. C'est l'examen le plus rentable. Son étude comprend des analyses morphologiques, immunohistochimiques et sur fragment congelé.

La biopsie neuro-musculaire pourra retrouver des infiltrats perineuraux ou épineuraux de cellules mononuclées, avec un tropisme périvasculaire, plus ou moins associés à une invasion endoneurale [68]. Des formations granulomateuses avec cellules épithélioïdes peuvent être observées.

La recherche d'une monoclonalité s'effectuera par l'étude, après amplification par PCR, des réarrangements de gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines pour les lymphomes B et de la sous-unité gamma du TCR pour les lymphomes T [58].

La difficulté principale dans l'interprétation histologique de la biopsie neuro-musculaire réside dans la distinction entre une lymphoprolifération maligne et un infiltrat cellulaire réactionnel [69].

3.4. Thérapeutique

Il n'existe pas de directives définies concernant les traitements à utiliser ou de critères standardisés de mesure de la réponse au traitement de la neurolymphomatose [52] [70]. Aussi, le défaut de consensus quant à la stratégie thérapeutique à adopter complique la prise en charge de ces patients.

En l'absence de recommandations, divers protocoles sont employés selon les équipes [71-72]. Il semble néanmoins admis l'utilisation en première intention d'une chimiothérapie intraveineuse à base de méthotrexate à haute dose [52] [73], réputée pour sa bonne diffusion à travers la barrière hémato-nerveuse, par analogie au traitement des lymphomes malins du système nerveux central. Un traitement additionnel pourra être proposé en fonction de la localisation ou de l'étendue de la maladie. Cette chimiothérapie intraveineuse pourra être associée à une chimiothérapie intrathécale dans le cadre de formes à haut risque de diffusion au système nerveux central et/ou à une radiothérapie dans les formes localisées [62].

La survie médiane est estimée à 10 mois.

4. Contexte

Nous avons dans ce travail choisi de nous intéresser aux neurolymphomatoses lorsque la neuropathie révèle la maladie hématologique.

Le diagnostic est dans ce cas exigeant puisque de nombreux diagnostics différentiels sont à envisager et qu'une confirmation anatomopathologique est nécessaire.

Un diagnostic certain est indispensable pour initier le traitement hématologique, qui doit être débuté le plus précocement possible, étant donné le pronostic rapidement défavorable en l'absence de traitement adapté.

Cette situation particulière est très peu étudiée dans la littérature, rapportée uniquement sous forme d'étude de cas isolés ou de petites séries de cas.

5. Bibliographie

- [1] Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2016;64(2):103-12.
- [2] Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
- [3] La situation du cancer en France en 2010. Institut National du Cancer ; 2010
- [4] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monographs*. août 2014;2014(48):130-44.
- [5] Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 15 oct 1998;58(6):1313-20.
- [6] Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri A. Peripheral Lymphadenopathy: Approach and Diagnostic Tools. *Iran J Med Sci*. mars 2014;39(2 Suppl):158-70.
- [7] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
- [8] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3048-58.
- [9] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3059-68.
- [10] Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. sept 1977;61(6):1023-7.
- [11] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):987-94.
- [12] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 1 sept 2004;104(5):1258-65.

- [13] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 23 sept 2010;116(12):2040-5.
- [14] Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*. oct 1993;20(5 Suppl 5):75-88.
- [15] Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 1 sept 2012;380(9844):836-47.
- [16] Hughes RA, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system. *J R Soc Med*. sept 1994;87(9):526-30.
- [17] Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Current Review. *Ann Neurol*. juin 2017;81(6):772-81.
- [18] Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. mars 2008;13(1):27-46.
- [19] Krarup-Hansen A, Rietz B, Krarup C, Heydorn K, Rørth M, Schmalbruch H. Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin: an autopsy study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 1999;25(1):29-40.
- [20] Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. janv 2000;18(1):136-47.
- [21] Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps. *Cancer*. 15 sept 1990;66(6):1117-23.
- [22] Delanian S, Lefaix J-L, Pradat P-F. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors. *Radiother Oncol*. déc 2012;105(3):273-82.
- [23] Furby A, Béhin A, Lefaucheur J-P, Beauvais K, Marcorelles P, Mussini J-M, et al. Late-onset cervicospinal muscle atrophy and weakness after radiotherapy for Hodgkin disease: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2010;81(1):101-4.
- [24] Psimaras D, Maisonobe T, Delanian S, Leclercq D, Lenglet T, Feuvret L, et al. Late onset radiation-induced camptocormia. *J Neurol*. 23 mars 2011;258(9):1723.
- [25] Tang M-AH, Mathis S, Duffau P, Cazenave P, Solé G, Duval F, et al. Prognostic factor of poor outcome in anti-MAG neuropathy: clinical and electrophysiological analysis of a French Cohort. *J Neurol*. févr 2020;267(2):561-71.

- [26] Quarles RH. Myelin-associated glycoprotein (MAG): past, present and beyond. *J Neurochem.* mars 2007;100(6):1431-48.
- [27] Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J Peripher Nerv Syst.* mars 2010;15(1):1-9.
- [28] Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain.* 1 oct 1994;117(5):941-7.
- [29] Chassande B, Léger JM, Younes-Chennoufi AB, Bengoufa D, Maisonobe T, Bouche P, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve.* janv 1998;21(1):55-62.
- [30] Léger J-M, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat J-M, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology.* 11 juin 2013;80(24):2217-25.
- [31] Iancu Ferfoglia R, Guimarães-Costa R, Viala K, Musset L, Neil J, Marin B, et al. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study. *J Peripher Nerv Syst.* mars 2016;21(1):10-4.
- [32] Rajabally YA, Attarian S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: A systematic review: CIDP and Malignancy: a Review. *Muscle Nerve.* juin 2018;57(6):875-83.
- [33] Viala K, Behin A, Maisonobe T, Leger J-M, Stojkovic T, Davi F, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 juill 2008;79(7):778-82.
- [34] Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* nov 1974;57(5):775-88.
- [35] Wang FC. Une vascularite du système nerveux périphérique? Correspondances en nerfs et muscles. *dec 2006;1(3):10-16.*
- [36] Collins MP, Dyck PJB, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RDM, Heuss D, et al. Peripheral Nerve Society Guideline* on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2010;15(3):176-84.
- [37] Hawke SHB, Davies L, Pamphlett R, Guo Y-P, Pollard JD, Mcleod JG. Vasculitic Neuropathy : A clinical and pathological study. *Brain.* 1991;114(5):2175-90.

- [38] De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis: Rituximab for Severe Cryoglobulinemic Vasculitis. *Arthritis & Rheumatism*. mars 2012;64(3):843-53.
- [39] Corcia P, Gordon PH, Camdessanche J-P. Is there a paraneoplastic ALS? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. juin 2015;16(3-4):252-7.
- [40] Viala K. Dixièmes Journées des Maladies du Système Nerveux Périphérique Neuropathies associées aux lymphomes. *Revue Neurologique*. 1 déc 2006;162(12):1273-8.
- [41] Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, Sherman WH, Hays AP, Louis ED, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: An update. *Neurology*. 1 juin 1997;48(6):1671-8.
- [42] Flanagan EP, Sandroni P, Pittock SJ, Inwards DJ, Jones LK. Paraneoplastic lower motor neuronopathy associated with Hodgkin lymphoma. *Muscle Nerve*. nov 2012;46(5):823-7.
- [43] Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*. 22 févr 2011;76(8):705-10.
- [44] Bhat A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Currents concepts on the immunopathology of amyloidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. avr 2010;38(2-3):97-106.
- [45] Kelly JJ, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol*. juill 1979;6(1):1-7.
- [46] Sunde M, Blake C. The Structure of Amyloid Fibrils by Electron Microscopy and X-Ray Diffraction. In: *Advances in Protein Chemistry* [Internet]. Elsevier; 1997 [cité 23 avr 2020]. p. 123-59. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065323308603204>
- [47] Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med*. avr 2010;134(4):545-51.
- [48] Tandon N, Sidana S, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Impact of involved free light chain (FLC) levels in patients achieving normal FLC ratio after initial therapy in light chain amyloidosis (AL). *Am J Hematol*. 2018;93(1):17-22.
- [49] Vallat J, Magy L, Richard L, Piasser M, Sindou P, Calvo J, et al. Intranervous immunoglobulin deposits: An underestimated mechanism of neuropathy. *Muscle Nerve*. juill 2008;38(1):904-11.
- [50] Vital A, Vital C. Immunoelectron identification of endoneurial IgM deposits in four patients with Waldenström's macroglobulinemia: a specific ultrastructural pattern related to the presence of cryoglobulin in one case. *Clin Neuropathol*. févr 1993;12(1):49-52.

- [51] Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies--13 cases. *Brain*. oct 1995;118 (Pt 5):1233-45.
- [52] Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro-oncology*. 2003;5(2):104-15.
- [53] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification--from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:3-10.
- [54] Lhermitte J, Trelles J.O. Neurolymphomatose périphérique humaine. *Presse méd*. 1934; 12: 289-292
- [55] Marek J. Multiple Nervenentzündung (Polyneuritis) bei Hühnern. *Dtsch. tierärztl Wschr*. 1907; 15: 417-421
- [56] Lahoria R, Dyck PJB, Macon WR, Crum BA, Spinner RJ, Amrami KK, et al. Neurolymphomatosis: A report of 2 cases representing opposite ends of the clinical spectrum: Neurolymphomatosis. *Muscle Nerve*. sept 2015;52(3):449-54.
- [57] Byun JM, Kim KH, Kim M, Kim TM, Jeon YK, Park JH, et al. Diagnosis of secondary peripheral neurolymphomatosis: a multi-center experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2 nov 2017;58(11):2624-32.
- [58] Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and Management of Neurolymphomatosis: The *Cancer Journal*. 2012;18(5):463-8.
- [59] Shree R, Goyal MK, Modi M, Gaspar BL, Radotra BD, Ahuja CK, et al. The Diagnostic Dilemma of Neurolymphomatosis. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):274.
- [60] Lorance DK, Allison JB, Gardner J-A, Waheed W. Protean Manifestations and Diagnostic Challenges Including Discordance Between Electrodiagnostic-Radiologic Studies in Neurolymphomatosis: *The Neurologist*. janv 2020;25(1):4-9.
- [61] DeVries AH, Howe BM, Spinner RJ, Broski SM. B-cell peripheral neurolymphomatosis: MRI and 18F-FDG PET/CT imaging characteristics. *Skeletal Radiol*. juill 2019;48(7):1043-50.
- [62] Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 17 juin 2010;115(24):5005-11.
- [63] Davidson T, Kedmi M, Avigdor A, Komisar O, Chikman B, Lidar M, et al. FDG PET-CT evaluation in neurolymphomatosis: imaging characteristics and clinical outcomes. *Leukemia & Lymphoma*. févr 2018;59(2):348-56.
- [64] Quiñones-Hinojosa A, Friedlander RM, Boyer PJ, Batchelor TT, chiocca EA. Solitary sciatic nerve lymphoma as an initial manifestation of diffuse neurolymphomatosis. *Journal of Neurosurgery*. janv 2000;92(1):165-9.

- [65] Bourque PR, Sampaio ML, Warman-Chardon J, Samaan S, Torres C. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review. *BMC Cancer*. déc 2019;19(1):1149.
- [66] Lin M, Kilanowska J, Taper J, Chu J. Neurolymphomatosis--diagnosis and assessment of treatment response by FDG PET-CT. *Hematol Oncol*. mars 2008;26(1):43-5.
- [67] Switlyk MD, Skeie AT, Lund-Iversen M, Østenstad B. Magnetic resonance imaging and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography findings in neurolymphomatosis: an uncommon presentation of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. janv 2020;99(1):203-5.
- [68] Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. août 2013;136(8):2563-78.
- [69] Duchesne M, Roussellet O, Maisonobe T, Gachard N, Rizzo D, Armand M, et al. Pathology of Nerve Biopsy and Diagnostic Yield of PCR-Based Clonality Testing in Neurolymphomatosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1 sept 2018;77(9):769-81.
- [70] Kamiya-Matsuoka C, Shroff S, Gildersleeve K, Hormozdi B, Manning JT, Woodman KH. Neurolymphomatosis: a case series of clinical manifestations, treatments, and outcomes. *J Neurol Sci*. 15 août 2014;343(1-2):144-8.
- [71] Le Guennec L, Maisonobe T, Choquet S, Massein A, Azoulay-Cayla A, Villain N, et al. Neurolymphomatosis as a relapse of primary cerebral nervous system lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 4 mars 2017;58(3):729-31.
- [72] Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PLR. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro-Oncology*. 1 févr 2010;12(2):212-5.
- [73] Lagarde S, Tabouret E, Matta M, Franques J, Attarian S, Pouget J, et al. Primary neurolymphomatosis diagnosis and treatment: a retrospective study. *J Neurol Sci*. 15 juill 2014;342(1-2):178-81.

II. NEUROLYMPHOMATOSIS

Involvement of peripheral nervous system revealing hemopathy, A report of 15 cases

1. Abstract

Neurolymphomatosis is defined as an infiltration of the peripheral nervous system (PNS) by malignant lymphoma cells. It is a rare entity especially when it is limited to the PNS. The diagnosis is even more complicated when the neuropathy is the initial presentation.

We report 15 neurolymphomatosis patients, diagnosed at the end of an evaluation of a peripheral neuropathy, without previous history of hemopathy. The recruitment was carried out among patients in the Department of Clinical Neurophysiology at Pitié Salpêtrière and Nancy hospitals over a period of 15 years. We divided the patients in 2 groups according to etiologic investigation and histopathological confirmation : group 1 with definite neurolymphomatosis (9 patients) and group 2 with probable neurolymphomatosis (6 patients). We characterized their clinical, electrophysiological, biological, imaging and histopathological features.

In group 1, the neuropathy could be distinguished by its painful nature (7/9), its proximal (4/9) or upper limbs (6/9) involvement, its asymmetrical or multifocal distribution (7/9), abundant fibrillation (7/9), a tendency to rapidly worsen and significant weight loss (6/9) associated. The diagnosis relied principally on the nerve biopsy (8/9). It identified infiltrations of lymphoid cells, atypical cells (7/9), and clonal population (7/9). PETscan, spine or plexus MRI, CSF analysis and blood lymphocyte immunophenotyping could support the diagnosis.

Patients of group 2 shared similar clinical and electrophysiological features. However, all investigations, including nerve biopsy failed to ascertain neurolymphomatosis or another diagnosis. Therefore, the practitioner had to face not only a diagnostic challenge, but also and more importantly a therapeutic issue.

Key words : *neurolymphomatosis ; neuropathy ; non-Hodgkin lymphoma ; nerve biopsy*

2. Introduction

Neurolymphomatosis is defined as an infiltration of the peripheral nervous system (PNS) by malignant lymphoma cells. It can affect any structure of peripheral nervous system : roots, plexuses, nerve trunks and cranial nerves [1-2]. It is a rare entity and the diagnosis is complex and depends on the combination of clinical elements, imaging and anatomopathological arguments.

During these last years, the clinical spectrum of neurolymphomatosis was more clearly clarified especially with progress of imaging and biological techniques. This led to a better recognition and an earlier diagnosis of this pathology [3-6].

Still, there is only small series described to date. The largest case series report lymphoma-associated neuropathies, resulting in the recruitment of a heterogeneous population [7-9]. And from another hand, other papers, addressing specifically neurolymphomatosis, draw attention to frequent initial misdiagnosis that can lead to an unfavorable outcome especially when there was no known medical history of hemopathy [10-11].

In this latter situation, the diagnosis is difficult since there is not medical history to orientate us and there is a wide range of differential diagnoses to consider.

Thus, in this work, we decided to describe definitive and probable neurolymphomatosis patients when the infiltrative neuropathy preceded the diagnosis of the hematological condition. So we will discuss the clinical and electrophysiological profile, the diagnostic approach, the treatment strategy and the patient follow-up.

3. Material and methods

3.1. Patient recruitment

The recruitment was carried out among patients followed in the Department of Clinical Neurophysiology at Pitié Salpêtrière and Nancy hospitals between January 2005 and May 2020.

Inclusion criteria were as follows : patients with lymphocytic infiltration on nerve biopsy, (epi-, peri- or endoneurium) with no blood vessel damage or granuloma, and with negative workup for vasculitic neuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP), autoimmune disease, neurosarcoidosis, neuroborreliosis, Hansen's disease, amyloidosis, diabetic neuropathy, neuropathy associated with anti-MAG or endoneural IgM deposits.

They were classified into definite neurolymphomatosis when the anatomopathological examination demonstrated lymphoma with abnormal cytologic aspect or when a major monoclonal population was present on nerve or other tissue biopsy or on hematologic workup.

We excluded patients with medical history of hemopathy.

Demographic, clinical, electrophysiological, biological, imaging, nerve biopsy and treatment were retrospectively collected from patients' medical records from the Department of Clinical Neurophysiology at Pitié Salpêtrière and Nancy hospitals.

3.2. Clinical assessment

The clinical assessment was performed by a trained neurologist. ONLS and mRS scores were evaluated retrospectively if not available in medical records.

Onset was defined as acute if symptoms developed within less than 4 weeks, subacute between 4–6 weeks and chronic over a period of more than 6 weeks.

A weight loss was significant if it exceeded 5% of the weight in less than one month or 10% in less than 6 months.

Pain was noted if above 3 on the Numeric Pain Rating Scale.

3.3. Electroneuromyography

The electroneuromyography was executed using a standard method with surface electrodes.

The motor conduction of the median, ulnar, peroneal and tibial nerves were studied on both sides in all patients through recordings obtained from the abductor pollicis brevis, abductor digiti minimi, extensor digitorum brevis and flexor hallucis brevis, respectively.

For each response, distal latency, conduction velocity and Compound Muscle Action Potential (CMAP) amplitude (baseline to negative peak) were measured. F wave latency was also examined.

The chosen limit to define a motor conduction block or a temporal dispersion was 30%.

The sensory nerve action potential amplitude (peak to peak) was measured on both sides using orthodromic recordings for the median and ulnar nerves, and antidromic recordings for the radial, tibial and superficial peroneal nerves.

Finally, a needle electromyographic examination was performed in all patients.

Nerves were affected when a decrease in amplitude by at least 20% compared to normal values was noticed.

A sensory-motor dissociation corresponded to a sensitive nerve preserved when its motor contingent was altered.

An asymmetry was defined when there was at least 50% difference compared to the contralateral side.

3.4. Nerve biopsy

All patients underwent a nerve biopsy.

A large fragment was embedded in paraffin for hematoxylin and eosin, Masson's trichrome and Congo red staining and for immunolabeling.

Immunolabeling examination was performed with a panel of antibodies: AntiCD20 (Agilent ; L26 ; 1/100^{ème}), antiCD3 (Ventana ; 2GV6 ; predilute), antiCD4 (Agilent ; 4B12 ; 1/40^{ème}), antiCD8 (Agilent ; C8/144B ; prediluted), antiCD68 (Agilent ; Kp1 ; 1/1000^{ème}), proliferation index Ki-67 (Agilent ; MIB-1 ; 1/50^{ème}). Additional antibodies were used if necessary.

Another part was frozen to carry out molecular biology tests. IGH, IGK, IGL and TCRG genes were analysed by PCR. Following amplification, the Ig/TCR PCR products were processed by Applied 3730 sequencer or by heteroduplex analysis with non-denaturing polyacrylamide gel electrophoresis.

In some patients, a fragment was embedded in Epon and cut into transverse 0.5 µm sections, stained with toluidine blue for semithin sections examination.

Data were incorporated from anatomopathological reports.

The conclusions of nerve biopsy were based on the confrontation between the results of morphological analysis, immunolabeling and molecular biology.

4. Results

We included 15 patients. We classified them in 2 groups : group 1 with definite neurolymphomatosis (patients 1-9) and group 2 with probable neurolymphomatosis patients as discussed earlier (patients 10-15).

Groupe 1: Patients with a definite diagnosis of neurolymphomatosis (patients 1-9) :

9 patients were included.

Sex ratio (M/F) was 2:1. Mean age at onset was 67.6 (\pm 13.3) years. Mean delay until first evaluation in the unit was 8.4 (\pm 10.1) months and until nerve biopsy was 10.9 (\pm 12.6) months. Mean diagnostic delay was 11.4 (\pm 12.5) months.

The onset of neuropathy was chronic in 7/9 patients or subacute in 2/9. 7/9 patients reported pain, described as severe, relentless and usually at the forefront of the patient's complaint. The clinical motor deficit was distally found in 4/9 patients, proximo-distally in 3/9 and proximally in 1/9. Lower limb weakness was noted in 8/9 patients, associated with upper limb weakness in 6/9 patients.

7/9 patients were ataxic. Significant weight loss was recorded in 6/9 patients. Mean ONLS and mRS scores were respectively 4.3 (\pm 1.8) and 2.8 (\pm 1.2). (Table 1)

The electromyogram confirmed the existence of a sensory-motor axonal neuropathy. Asymmetrical neuropathy was found in 7/9 patients : in lower limbs in 4/7 patients, in upper limbs in 5/7 and in both in 2/7. This characteristic could affect all tested motor or sensitive nerves. It tended to dampen over time. The most frequent electrophysiological pattern was multiple mononeuropathy (5/9). 5/9 patients presented conduction blocks in symptomatic territories but none met the EFNS/PNS electrodiagnostic criteria for definite CIDP. (Table 2)

Abnormal spontaneous activity, such as fibrillation, was initially often reported (7/9), reflecting disease activity and axonal loss even in early evaluated patients. It was then consistently found in lower limbs (7/7) and was also identified in muscles of upper limbs (3/7). It was detected in proximal muscles in 3 patients. It was diffuse (more than two muscles) in 3 of them. (Table 2)

Protein CSF level was elevated in 6/9 patients often moderately (Table 3). It was associated with a lymphocytic meningitidis in 3/9 patients. PCR or immunophenotyping of CSF couldn't confirm a monoclonal origin. An increase of IL6 or IL10 levels was reported in 1/7 patients. Plexus or spine MRI could identify nerve or meningeal contrast enhancement (2/7). PETscan showed abnormal intake of the PNS (1/8). (Table 3)

Three of our definite neurolymphomatosis patients presented with an illness only limited to PNS (patients 5, 6 and 7) and 6 with a systemic disease including 3 with other visceral sites (patients 2, 3 and 4) and 4 with hematological involvement (patients 1, 2, 8 and 9). In that latter case, clonality was proven by blood lymphocyte immunophenotyping in 3 patients (patients 2,8 and 9) and bone marrow biopsy or aspiration in 2 (patients 1 and 9). (Table 3 and 4)

PETscan showed abnormal fixation in 3 patients enabling a potential biopsy. (Table 3)

In most cases, nerve biopsy remained the essential examination to reach the diagnosis (8/9). It was negative in only one patient.

The infiltration of lymphoid cells was preferentially located in perineurium (8/8), then in endoneurium (6/8) and finally in epineurium (5/8), with often a perivascular disposition (7/8). This infiltration was mostly composed of B-cells in 4/8 patients and T-cells in 4/8. Lymphocytes with morphological cytologic atypia were identified in 7/9 patients. A clearly defined monoclonality was found using PCR in 7/9 patients. (Table 5) (Figure 1)

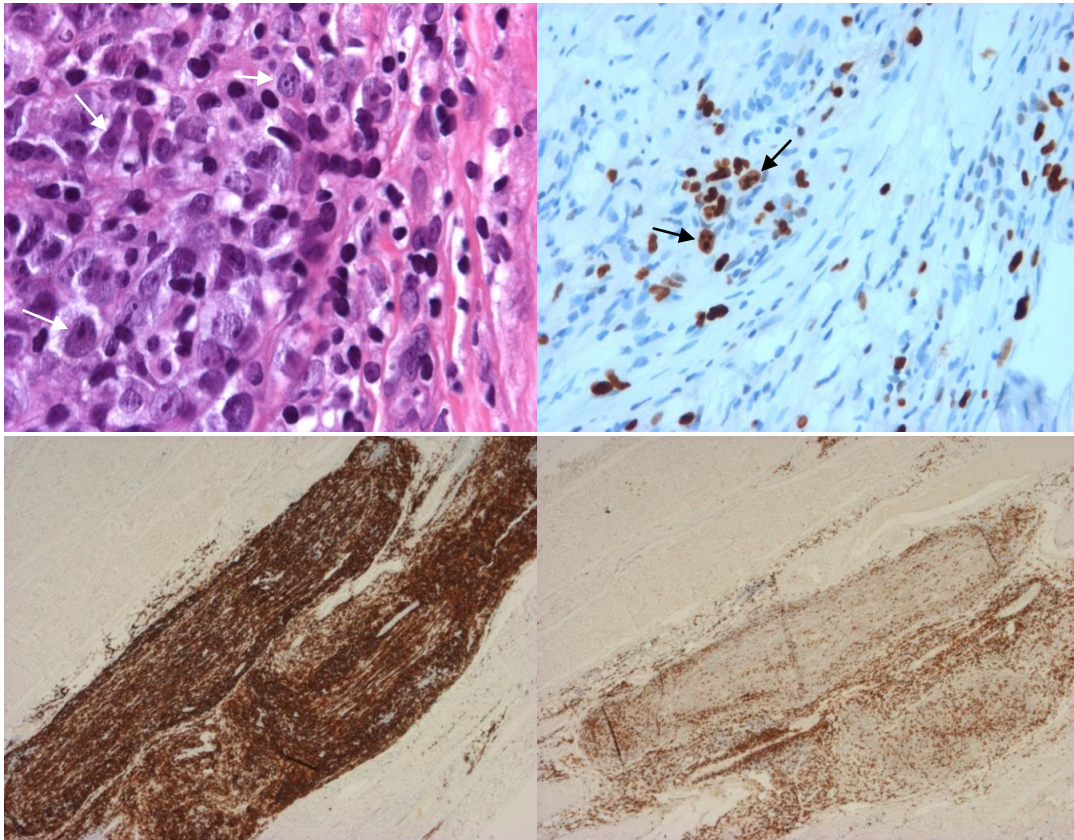


Figure 1 : Example of a nerve biopsy in the group 1 definite Neurolymphomatosis. On the top left photo, lymphocytic infiltration at high magnification with large, abnormal lymphoid cells with frequent mitotic figures and multiple nucleoli (white arrow). On the top right photo, high Ki 67 proliferation index and confirm multiple nucleoli (black arrow). On the bottom left photo, strong and predominant CD-20 staining. On the bottom right photo, low CD-3 staining

Diffuse large B-cell lymphoma was the most implicated hemopathy (4/9). Others were mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, low grade B-cell lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia and NK-cell large granular lymphocytic leukemia. (Table 5)

The standard treatment was systemic chemotherapy (9/9). The protocols differed depending on the type of lymphoma or the medical team looking after the patient. The molecules that cross the blood-nerve barrier, such as methotrexate or bendamustine, were privileged. Intrathecal injections could be administered in order to prevent meningeal or central nervous system involvement. Nevertheless, no clear consensus emerged on the treatment strategy. (Table 6)

We expose here one of the patient of group 1 – Patient 7.

This 48 years old man was first evaluated 5 months after the onset of symptoms. He developed, over the course of a few months, a painful distal sensory-motor deficit located in the left lower limb. A concomitant loss of 15 kg was observed. The electrophysiological study revealed a decrease in amplitude of the left tibial, sural and superficial peroneal nerves responses, with significant asymmetry compared to the contralateral side. It showed reduced interference pattern and abundant spontaneous activity on the left gastrocnemius. The quadriceps and hamstring were preserved. Suitable biological examination, CSF analysis, CT-TAP, PETscan, and MRI were normal.

The superficial peroneal nerve biopsy identified perivascular lymphocytic infiltration with epineural, perineural and endoneural invasion. The presence of large lymphoid cells with immunoblastic or centroblastic differentiation and a high mitotic index was described. A monoclonal B-cell population was detected. The bone-marrow biopsy was normal.

Endoneural large B-cell lymphoma was diagnosed. He received six cycles of RCHOP resulting in the stabilization of the symptoms and the disappearance of the spontaneous activity at 15 months of the onset of symptoms. A relapse occurred three years later with diffuse lymphatic and extralymphatic involvement and meningoencephalitis, leading to death in 2 months in spite of the various chemotherapy regimens tried.

Thus, it must be kept in mind that the evolution of neurolymphomatosis is unpredictable. Even though the malignant lymphoma appears to be indolent or limited to the PNS, the progression can be diffuse and explosive, including many years after the diagnosis and lead rapidly to death.

Stabilization (2/7) or even improvement (1/7) of neurological deficit could be obtained with hematologic treatment. However, the evolution also could be unfavorable despite oncologic therapies (4/7).

Groupe 2: Patients with a probable diagnosis of neurolymphomatosis (patients 10-15) :

6 patients were included.

Sex ratio was 2:1. Mean age at onset was 63.7 (\pm 14.3) years. Mean delay until first evaluation in the unit was 12 (\pm 7.5) months and until nerve biopsy was 17.3 (\pm 9.8) months. The onset of neuropathy was chronic (5/6) or subacute (1/6). Weakness was distally reported in 2/6 patients and proximo-distally in 4/6. Upper limbs were affected in 3/6 patients. The neuropathy was painful in 4/6 patients. Remarkably, significant weight loss only encompassed 2/6 patients and ataxia in only 1 patient.

Mean ONLS and mRS scores were respectively 3 (\pm 0.81) and 2.2 (\pm 0.4).

Multiple mononeuropathy was the most implicated type of neuropathy (5/6). Asymmetry was identified in lower limbs in 4/5 patients, in upper limbs in 3/5 and both in 2/5. 3/6 patients presented sensory-motor dissociation.

Fibrillation was reported in 5/6 patients. It was often found in lower limbs (4/5) and more rarely observed in muscles of upper limbs (1/5). It was detected in proximal muscles in 4 patients.

In this group, CSF analysis was normal, except for an elevated protein level objectified in 4/6 patients. Increased signal intensity on T2 and enlargement of roots or trunk nerve were identified in 2/6 patients. PETscan or CT TAP showed no abnormalities. Lymphocyte immunophenotyping, bone marrow biopsy and aspiration did not demonstrate the presence of a clonal population. (Table 3 and 4)

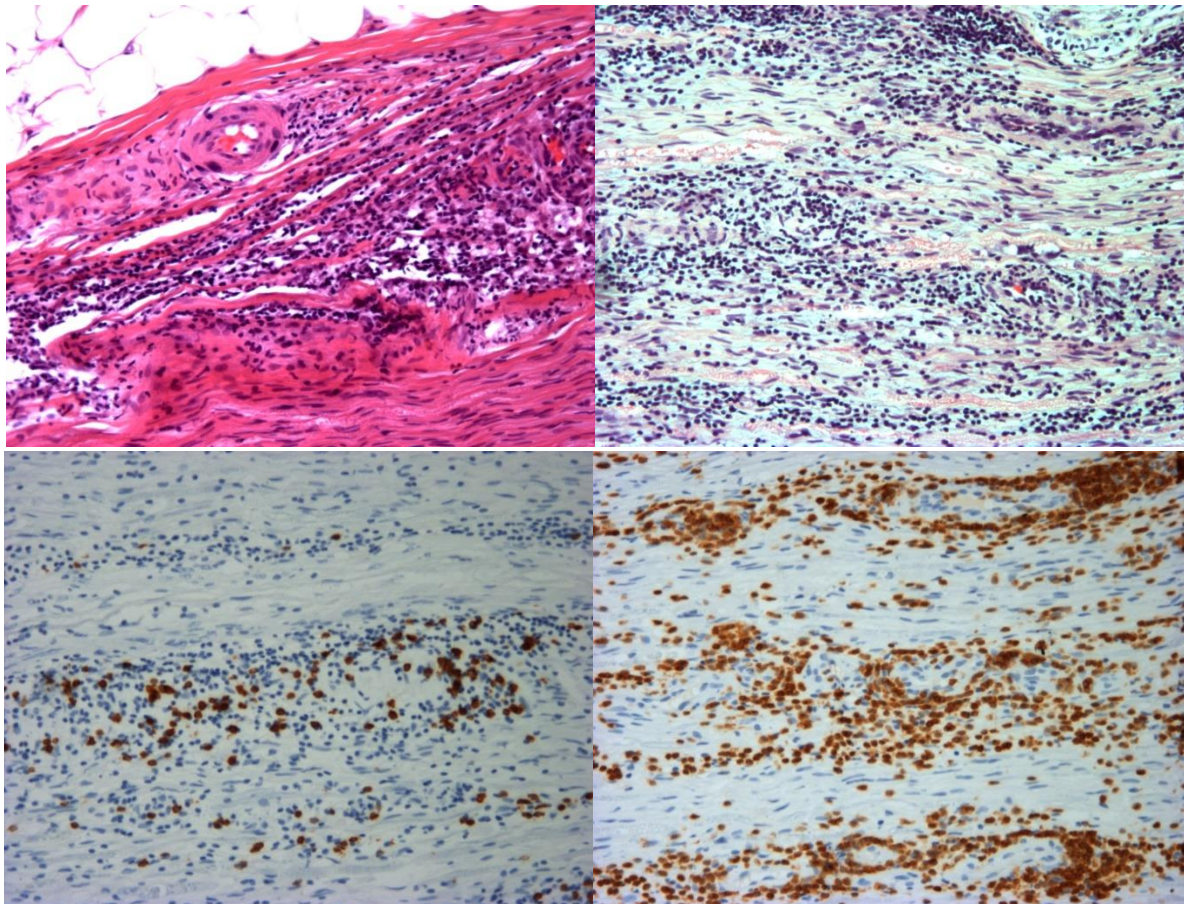


Figure 2 : Example of a nerve biopsy of group 2 probable Neurolymphomatosis. On the top left photo, lymphocytic infiltration in epineurial nerve, away from vessels. On the top right photo, diffused lymphocytic infiltration with small, normal cells in perineurium and endoneurium. On the bottom left photo, small number positive for CD-20 staining. On the bottom right photo, upper number of cell positive for CD-3 staining.

In group 2, the nerve biopsy exposed the axonal loss, often massive (4/8). Lymphocytic infiltration was mostly composed of B-cells in 2/6 patients and T-cells in 3/6. The strong arguments in favour of neurolymphomatosis such as endoneurial infiltration (2/6), presence of lymphocytes with cytological characteristics suggestive of malignancy (0%) or distinct monoclonality (monoclonal B-cell or T-cell represented only a minor proportion 5/6) were significantly less identified in this group, hindering a definitive diagnosis. A second nerve biopsy performed on 2 of the patients did not offer additional etiologic elements. (Table 5) (Figure 2)

To illustrate this issue, we present one of the patients of group 2 – Patient 10.

This 75 years old man progressively developed a proximo-distal sensory-motor deficit in the right lower limb without pain. He was assessed 13 months after the onset of symptoms. The electromyogram was in favour of a focal lesion in the lumbosacral plexus. Suitable biological examination, CSF analysis, CT-TAP, PETscan, and lumbosacral plexus MRI were normal.

The superficial peroneal nerve biopsy identified a massive axonal loss, tiny lymphoid perivascular aggregates in perineurium and a minor clonal B-cell population. The myelogram and the bone-marrow biopsy were normal.

Because of the absence of clear histopathological infiltrate or abnormal cytological aspect of the lymphoid cells and an only discreet clonality, the diagnosis of neurolymphomatosis was not retained.

Immunoglobulin therapy was tried, unsuccessfully.

28 months after the onset of symptoms, a significant worsening of his condition occurred with an extension to the left lower and the right upper limbs prompting further investigations, which revealed themselves negative including the superficial radial nerve biopsy.

A corticotherapy 1mg/kg/day was initiated, nevertheless the outcome is still unfavourable: his sensorimotor deficit is worsening, and he is experiencing severe complications from the treatment such as uncontrolled diabetes, diabetic foot ulcer and secondary osteomyelitis.

This example highlights the difficulties in some patients, when all investigations, including nerve biopsy, do not contribute to the diagnosis. Failing to demonstrate neurolymphomatosis with certainty resulted in a therapeutic issue. Most of the time, this situation led to the instauration of immunomodulator or immunosuppressive therapy. Systemic chemotherapy was not proposed, arguments being insufficient to conclude to neurolymphomatosis. (Table 6)

Stabilization (2/6) or even improvement (2/6) of the neuropathy could be achieved with such treatments. However, the sensory-motor deficit significantly worsened in 2 patients.

Table 1 : Clinical Profile

Group 1 : case 1 to 9 – Group 2 : case 10 to 15

Case	Delay*	Sex/ Age	Onset	Weight loss	Pain	Territory with motor deficit	Territory with hypoesthesia	Ataxia	ONLS	mRS
1	4 months	F/65	Chronic	Yes	Yes	None	Stocking and glove distribution	Yes	1(0+1)	1
2	12 months	F/71	Chronic	Yes	Yes	Tibialis anterior x2 / quadriceps L / psoas L	Lower limbs and glove distribution	Yes	5(1+4)	4
3	5 months	M/62	Chronic	Yes	Yes	First dorsal interosseus L / tibialis anterior L / gastrocnemius L	Fourth and fifth left fingers, left medial forearm, stocking distribution	Yes	4(2+2)	2
4	1 month	M/81	Subacute	No	Yes	Tibialis anterior R / first dorsal interosseus L / abductor pollicis brevis L	Right foot and Fourth and fifth left fingers	No	3(1+2)	1
5	3 months	F/45	Subacute	Yes	No	Diffuse in 4 limbs, more pronounced in proximal regions	Diffuse in 4 limbs	Yes	7(2+5)	4
6	36 months	M/87	Chronic	Yes	No	Tibialis anterior x2 / gastrocnemius x2, / hamstrings L / first dorsal interosseus x2	Right lower limbs under the knee	Yes	6(2+4)	4
7	5 months	M/48	Chronic	Yes	Yes	Gastrocnemius L	Left foot	No	2(0+2)	2
8	5 months	M/75	Chronic	No	Yes	Psoas x2 / quadriceps x2 / hamstrings L / tibialis anterior L / deltoid R / biceps brachii R	Lower limbs and abdominal distribution	Yes	5(1+4)	4
9	5 months	M/74	Chronic	No	Yes	Tibialis anterior x2 / first dorsal interosseus x2 / abductor digiti minimi x2	Stocking and glove distribution	Yes	6(3+3)	3
10	13 months	M/75	Chronic	No	No	Tibialis anterior R / gastrocnemius R / quadriceps R / psoas R	Right lower limb	No	3(0+3)	3
11	5 months	F/79	Chronic	Yes	Yes	Tibialis anterior L / peroneus L / quadriceps x2 / psoas R	None	No	2(0+2)	2
12	9 months	M/65	Chronic	Yes	Yes	Tibialis anterior L, tibialis posterior L, peroneus L, gluteus medius L	Right abdominal band and left foot	No	2(0+2)	2
13	22 months	M/72	Chronic	No	Yes	Tibialis anterior x2 / gastrocnemius x2 / first dorsal interosseus R / gluteus maximus L	Stocking, fourth and fifth right fingers, chest distribution	Yes	4(2+2)	2
14	21 months	M/37	Chronic	No	No	Tibialis anterior R / gastrocnemius R /, abductor pollicis brevis R / extensor digitorum communis R / first dorsal interosseus x2	Stocking and glove distribution	No	4(2+2)	2
15	2 months	F/54	Subacute	No	Yes	Abductor pollicis brevis R / extensor digitorum communis R / extensor carpi radialis R / flexor carpi radialis R	Third, fourth and fifth right fingers and right forearm	No	3(3+0)	2

*From symptoms onset R=right L=left

Table 2 : Electrophysiological profile

Group 1 : case 1 to 9 - Group 2 : case 10 to 15

Case	Delay*	Motor territory implicated	Sensitive territory implicated	Sensory -motor dissociation	Asymmetry	Conduction block	Motor conduction velocity	F-waves	Fibrillation	Neurogenic territory	Pattern of neuropathy
1	4 Months	Tibial x 2 / peroneal x2	Superficial peroneal x2 / sural x 2	No	Yes	No	Normal	Latency prolongation in R peroneal	No	Tibialis anterior L	Asymmetric sensory-motor axonal neuropathy
2	12 months	Tibial x 2 / peroneal x2 / median x2 / ulnar x2	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / radial x 2	No	Yes	No	Normal	Normal	+++	Tibialis anterior x2 / quadriceps x2	Asymmetric sensory-motor axonal neuropathy
3	5 months	Tibial x 2 / peroneal x2 / median L / ulnar L	Sural x 2 / superficial peroneal x2	No	Yes	No	Normal	Latency prolongation in L ulnar	++	Tibialis anterior x2 / first dorsal interosseus x2	Multiple Mononeuropathy
4	1 months	Tibial R / peroneal R / ulnaire L	Sural R / superficial peroneal R / radial L / ulnar L	No	Yes	Left ulnar above elbow	Reduction in L ulnar at the elbow	Normal	++	Tibialis anterior R / first dorsal interosseus L	Multiple Mononeuropathy
5	3 Months	Tibial x 2 / peroneal x2	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / radial x 2 / median x 2 / ulnar x2	No	No	Left ulnar below elbow	Normal	Normal	+	Tibialis anterior x2	Symmetric sensory-motor axonal neuropathy
6	36 months	Tibial x 2 / peroneal x2 / median x2	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / ulnar x2	No	No	Right ulnar below elbow	Normal	Normal	+++	Tibialis anterior x 2 / first dorsal interosseus x2 / gastrocnemius R / quadriceps R	Symmetric sensory-motor axonal neuropathy
7	5 Months	Tibial L	Sural L / superficial peroneal L	No	Yes	No	Normal	Normal	++	Gastrocnemius L	Multiple Mononeuropathy
8	5 Months	Tibial x 2 / peroneal x2 / median L / ulnar L	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / radial R / median x 2 / ulnar R	No	Yes	Both ulnar below elbow	Reduction in L ulnar and median x2	Latency prolongation in L median and absence in L ulnar	+++	Tibialis anterior x2 / first dorsal interosseus x2	Multiple Mononeuropathy
9	5 Months	Peroneal R / tibial L / ulnar x 2	superficial peroneal x2 / radial x 2 / ulnar x2	No	Yes	R peroneal below fibular head, R tibial, R median elbow	Normal	Normal	No	Tibialis anterior x2 / abductor pollicis brevis x 2	Multiple Mononeuropathy
10	13 months	Tibial R / peroneal R	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / radial R / median x 2 / ulnar R	No	Yes	No	Reduction in L peroneal	Normal	+++	Tibialis anterior x2 / gastrocnemius x2 / psoas R / quadriceps R	Multiple Mononeuropathy
11	8 Months	Tibial x 2 / peroneal x2	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / radial R / ulnar R	Yes	Yes	No	Normal	Normal	++	Tibialis anterior x2 / quadriceps R	Multiple Mononeuropathy
12	9 Months	Tibial L / peroneal L	Superficial peroneal L	Yes	Yes	R peroneal below fibular head	Reduction in R peroneal	Absence in L peroneal, latency prolongation in R peroneal	++	Gastrocnemius L / quadriceps L	Multiple Mononeuropathy
13	22 months	Tibial x 2 / peroneal x2	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / median x 2 / ulnar x2	No	No	No	Normal	Normal	+++	Tibialis anterior x2 / gastrocnemius x2 / quadriceps L / first dorsal interosseus R	Symmetric sensory-motor axonal neuropathy
14	21 months	Median x2	Sural x 2 / superficial peroneal x2 / radial x 2 / median x 2 / ulnar x2	No	Yes	No	Normal	Normal	No	Tibialis anterior L / first dorsal interosseus x2	Multiple Mononeuropathy
15	2 Months	Median R / ulnar R / radial R	Ulnar R / radial R	Yes	Yes	No	Normal	Latency prolongation in R ulnar	+++	Tibialis anterior L / first dorsal interosseus R / extensor carpi radialis R	Multiple Mononeuropathy

* From symptoms onset R = right L = Left

Table 3 : Assessment of PNS involvement

Group 1 : case 1 to 9 - Group 2 : case 10 to 15

Case	Spine/plexus MRI	PET scan	CSF analysis					
			Cells	CSF protein	Cytologic examination	Lymphocyte immunophenotyping	Monoclonality (PCR)	IL6/IL10
1	Normal	Normal	0	0.32	Normal	No clonal population	No	Normal
2	ND	Abnormal left pleural intake (SUV 3)	1	0.52	Normal	No clonal population	No	Normal
3	Cauda equina enhancement	Abnormal intake along the course of left C3, C5, C6, C7, L5 roots and right C5, S1 roots + multiple lymphadenopathies and visceral locations	0	0.63	Normal	No clonal population	No	ND
4	Normal	Abnormal intake of adrenal glands, testes and long bones	1	0.51	Normal	No clonal population	No	Increased
5	Normal	Normal	125	0.57	Normal	No clonal population	No	Normal
6	Normal	Normal	0	1	Normal	No clonal population	No	Normal
7	Normal	Normal	7	0.49	Normal	No clonal population	No	Normal
8	Atrophy, hyperintensity and enhancement of postganglionic structures, lumbar plexus, more pronounced on the left side ; Normal nerve fascicular structure	Normal	33	2.07	Normal	No clonal population.	No	Normal
9	ND	ND	1	0.42	Normal	ND	ND	ND
10	Normal	Normal	1	0.52	Normal	No clonal population	No	Normal
11	Hyperintensity and enlargement of right L2, L3, L4 roots	Normal	3	0.37	Normal	No clonal population	No	Normal
12	Hyperintensity and enlargement of right L5 roots to the sciatic nerve trunk	Normal	1	0.7	Normal	No clonal population	No	Normal
13	Normal	Normal	4	1.41	Normal	No clonal population	No	ND
14	Normal	Normal	0	0.26	Normal	No clonal population	No	Normal
15	Normal	Normal	4	0.54	Normal	No clonal population	No	Normal

ND = not done

Table 4 : Assessment of systemic involvement*Group 1 : case 1 to 9 - Group 2 : case 10 to 15*

Case	CT-TAP	Blood lymphocyte immunophenotyping	Presence of monoclonal gammopathy	Bone marrow aspiration	Bone marrow biopsy
1	Normal	Normal	IgG lambda 5g/l	T-cell clonality (identical with nerve biopsy)	Decreased cellularity without infiltration
2	Left pleural infiltration	B-cell clonality	IgM lambda 14.8g/l	Infiltration by small irregular lymphocytes	Normal
3	Normal	Normal	No	Normal	Normal
4	Normal	Normal	No	ND	ND
5	Normal	Normal	No	ND	Normal
6	Normal	Normal	IgA kappa	ND	Normal
7	Normal	Normal	No	ND	Normal
8	Normal	NK-cell clonality	IgG lambda	Normal	ND
9	Normal	B-cell clonality	No	Lymphoid infiltration	Lymphoid infiltration with B-cell clonality
10	Normal	Normal	No	Normal	Normal
11	Normal	NK-cell lymphocytosis (non-clonal)	No	Normal	Normal
12	Normal	Normal	No	ND	Normal
13	Normal	Minor clonal B-cell population	IgA lambda	Normal	Minor clonal B-cell population (identical with blood lymphocyte immunophenotyping)
14	Normal	Normal	No	ND	Normal
15	Normal	Normal	No	ND	Normal

Table 5 : Nerve biopsy

Group 1 : case 1 to 9 - Group 2 : case 10 to 15

Case	Nerve	Delay*	Morphological analysis					Immunolabeling		PCR analysis on frozen sample	Hematologic malignancy
			Axonal loss	Semithin sections	Location of lymphoid infiltrate	Vascular tropism	Abnormal and atypical cells	Type Prédominant	Ki67		
1	SPN L	6 months	Severe	–	Epineural, perineural and endoneural	Yes, and diffuse away from vessel	Cells with irregular nuclear contours and pleomorphic appearance	T	20%	Monoclonal T	NHL peripheral T-cell lymphoma CD4+/CD8-NOS
2	SPN R	16 months	Severe	Massive axonal loss	Perineural and endoneural	Yes	No	T	0%	Monoclonal B	Waldenstrom Macroglobulinemia
3	SPN L	6 months	Massive	–	None	–	No	–	–	–	(diagnosis of DLBCL on left testis biopsy)
4	SPN R	1 months	Severe	–	Endoneural and perineural	No, diffuse away from vessel	Large cells with anisokaryosis	T	50%	Monoclonal B	DLBCL
5	SPN L	6 months	Massive	Massive axonal loss	Perineural	Yes	Large cells with nucleolus with some cells undergoing apoptosis and a few mitotic figures	B	90%	Monoclonal B	DLBCL
6	SPN R	45 months	Moderate	Moderate axonal loss	Perineural and epineural	Yes, and diffuse away from vessel	Small round cells with dense chromatin	B	–	Monoclonal B	Low grade B-cell lymphoma
7	SPN L	6 months	Severe	–	Epineural, perineural and endoneural	Yes and diffuse away from vessel	Large cells with odd-shaped nucleus and multiple nucleoli	T	20%	Monoclonal B	DLBCL
8	SPN L	6 months	Severe	–	Endoneural, perineural and epineural	Yes	Large cells with immunoblastic and centroblastic differentiation and with numerous mitotic figures	B	100%	Minor monoclonal T	NK-cell large granular lymphocytic leukemia
9	SPN L	6 months	Moderate	Severe axonal loss. Rare hypomyelinated fibers	Endoneural, perineural, epineural	Yes	Monomorphic small or average cells with poorly defined cytoplasmic borders, and irregular nuclear contours	B	–	Monoclonal B	Mantle cell lymphoma
10	SPN R	22 months	Massive	–	Perineural	Yes	No	–	–	Minor monoclonal B	NL suspected without diagnostic confirmation
	Radial R	28 months	Moderate	–	None	–	No	–	–	No	
11	SPN L	14 months	Massive	–	Perineural, epineural and endoneural	Yes, and diffuse away from vessel	No	T	50%	Minor monoclonal T	
12	SPN L	11 months	Severe	Moderate axonal loss	Epineural and perineural	Yes and diffuse away from vessel	No	T	20%	Minor monoclonal B	
13	SPN L	22 months	Massive	Massive axonal loss	Perineural and endoneural	Yes, and diffuse away from vessel	No	B	0%	No	
14	SPN L	33 months	Severe	–	Perineural and epineural	Yes and diffuse away from vessel	No	T	20%	Minor monoclonal T	
15	Radial R	2 months	Massive	–	Perineural and epineural	Yes	No	B	–	Minor monoclonal B	
	SPN L	11 months	Severe	–	None	–	No	–	–	No	

*From symptoms onset SPN=superficial peroneal nerve R=right L=left NHL = non Hodgkin lymphoma NOS = not otherwise specified DLBCL : Diffuse Large B-cell lymphoma

Table 6 : Treatment

Group 1 : case 1 to 9 - Group 2 : case 10 to 15

Case	Delay*	IVIG	Corticotherapy	Oncologic treatment	Other	mRS	Hematologic response
1	6 months			CHOEP without Vincristine x 2 associated with intrathecal Methotrexate and Cytarabine x 1		2	Clonal population in blood and CSF lymphocyte immunophenotyping
	9 months			ICE x 3		3	Clonal population in blood and CSF lymphocyte immunophenotyping
	12 months			Bendamustine Romidepsin		3 (14 months)	
2	8 months			Rituximab Cyclophosphamide Dexamethasone X 2		4	Serum monoclonal protein decreased at 2.3g/l
	10 months			Rituximab + Bendamustine x 6		6 (25 months)	
3	8 months			Left orchidectomy + radiation therapy aimed to right testis + RCHVP x4 + methotrexate x 4 + intrathecal Methotrexate and Cytarabine		2	Complete response on PETscan
	14 months			BEAM conditioning regimen and autologous stem-cell transplantation		1 (19 months)	Complete response
4	4 months			RDHA		?	
5	3 months	Yes				4	
	6 months		Yes			4	
	8 months			RCHOP + Methotrexate + intrathecal Methotrexate and Cytarabine		4 (72 months)	Complete response> 5 years
6	47 months			RDC x 3 + Methotrexate and aracytine x 2.		6 (51 months)	
7	9 months			RCHOP x 6		2	
	50 months			RDHAOX x 1, then Methotrexate x 1, then ICE		6 (52 months)	
8	5 months	Yes				4	
	9 months			Cyclophosphamide 100mg/day (oral therapy)		4 (11 months)	
9	7 months			Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide x 1, then Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide + Methotrexate x 3		3	?
	16 months			Rituximab-Fludarabine-Endoxan + Methotrexate		?	?
10	26 months	Yes				3	
	31 months		Yes			5 (37 months)	
11	7 months		Yes			4	
	11 months		Yes		Imurel	4 (19 months)	
12	12 months		Yes			2 (17 months)	
13					None	1 (46 months)	
14	29 months	Yes				3	
	36 months		Yes			1 (65 months)	
15	5 months		Yes		Rituximab x 2	3	
	19 months				Cyclophosphamide x 3	3	
	22 months				Azathioprine	3	
	24 months		Yes		Cyclophosphamide	3	
	30 months	Yes	Yes			3	
	48 months	Yes				3	
	56 months	Yes			Methotrexate	2 (94 months)	

* From symptoms onset IVIG = Intravenous immunoglobulin

5. Discussion

Patients with a definite diagnosis of neurolymphomatosis (patients 1-9) :

In our study, definite neurolymphomatosis affected patients about 65 years old with a sex ratio 2:1.

The neuropathy was painful, asymmetrical even multifocal, with a tendency to worsen and was associated with weight loss. These features have often been reported in previous studies [10] [12-14].

Moreover, we found that although the sensory-motor deficit was distally noticed in lower limbs, it regularly affected proximal areas and upper limbs as well. Fibrillation was frequently detected, reflecting disease activity. To our knowledge these latter two characteristics have not been mentioned in earlier studies.

To our surprise, ataxia was often noted although not at the forefront of the complaint.

Unlike other literature findings, the onset of neuropathy was mainly chronic [15].

From the first meeting in tertiary center, the neuropathy was severe with already a significant impact on autonomy.

The results emphasize the difficulties encountered when the neuropathy is the initial presenting symptom. In this context, the nerve biopsy is a major asset in the diagnostic approach and can be the only abnormal exam confirming lymphomatous invasion of PNS (33% of the patients in this study). Its interpretation is based upon the combination of morphological analysis, immunolabeling and molecular biology [16].

The greatest difficulty lies in the distinction between a malignant lymphoproliferation and a reactive cell infiltrate [17]. When the results of the 3 techniques match (morphological analysis, immunolabeling and molecular biology) neurolymphomatosis is diagnosed. Otherwise, it can't be affirmed with certainty.

In this study, beside nerve biopsy, several exams still provided significant support to the diagnosis. MRI and PETscan objectified enhancement (2/9) or intense FDG uptake (1/9) along the implicated nerves. CSF analysis showed elevated protein (6/9) or lymphocytic meningitis (3/9) but PCR or immunophenotyping couldn't confirm a monoclonal origin. Blood lymphocyte immunophenotyping identified a clonal population in 3/9 patients. Bone marrow biopsy and aspiration were frequently performed after nerve biopsy when neurolymphomatosis was already diagnosed or highly suspected to look for hematological involvement associated.

Due to recruitment criteria, the diagnostic impact of nerve biopsy may be overestimated and the yield of other complementary examinations (MRI, PET, CSF analysis) belittled. Indeed, their sensitivity was significantly lower than previously reported [10-11].

Neurolymphomatosis can reveal systemic hematological malignancy unknown until then. Hence, the importance of paying close attention to the characteristics of a neuropathy that suggests neurolymphomatosis and being able to direct the diagnostic approach, in order to initiate treatment as soon as possible.

Some patients presented with neurolymphomatosis strictly limited to the PNS, without systemic involvement. Difficulties were encountered to convince hematologists to initiate oncologic treatment.

Yet, the evolution could be unpredictable. A diffuse and explosive progression could occur even when the disease was limited to the PNS since several years.

Thus, neurolymphomatosis restricted to the PNS should not be underestimated and we therefore must remain vigilant during follow-up.

Besides, the follow-up can be complicated, and the assessment of remission can be difficult to appraise, especially when the disease is restricted to the PNS. When blood tests, bone marrow examination or PETscan are normal, the usual remission criteria [18] are caught out and cannot be used. The evolution of the neuropathy is assessed by means of clinical examination and electroneuromyography. Given the axonal loss in affected areas, remission is often described as the absence of involvement of additional territory.

Biology and imaging can provide help in order not to miss a systemic invasion.

Patients with a probable diagnosis of neurolymphomatosis (patients 10-15) :

Patients of group 2 shared many similarities regarding clinical and electrophysiological presentation with those of group 1. Pain, chronic onset, proximal or upper limbs involvement, asymmetrical neuropathy, fibrillation were comparable.

They raise a diagnostic issue. In spite of large and exhaustive investigations, a diagnosis could not be reached. Elevated CSF protein (4/6) and increased MRI signal intensity along nerves were observed (2/6). Otherwise, the workup was negative including nerve biopsy in particular for CIDP and vasculitis.

In literature, based on post-mortem examination findings, lymphomatous invasion associated with demyelination had been described on proximal portions of PNS. It contrasted with the absence of infiltration of lymphocytes in distal parts, where axonal degeneration was observed [7]. These data could explain the lack of diagnostic yield of nerve biopsy in some instances.

In our cohort, certain elements suggested a proximal involvement more pronounced in group 2 than group 1 :

- Increased signal intensity of roots or plexus was identified in 2/6 subjects of group 2. These abnormalities were found in 2 patients of group 1, including one with a negative nerve biopsy (neurolymphomatosis was finally diagnosed on testicular biopsy).
- Half of the patients of group 2 (against none in group 1) had a sensory-motor dissociation on at least one nerve, in favor of preganglionic involvement.

In light of these elements, it is possible that the nerve biopsy was not performed in affected areas while the patients presented skip and/or proximal lesions [7] [19]. As a result, the nerve biopsy only identified nonspecific indirect elements such as axonal degeneration.

Remarkably, we identified in all patients a minor clonal population on nerve biopsy (5/6) or blood lymphocyte immunophenotyping and bone marrow biopsy (1/6). Nevertheless, these anomalies weren't considered as sufficient by hematologists for initiating oncologic treatment, given the burden of its protocols, the severity of its adverse events and the inability to establish a diagnosis once started [20].

Empirical corticotherapy was the favored strategy in this situation (83% of patients of group 2 including 50% as first-line therapy) especially as it is a well-known treatment of several differential diagnoses of neurolymphomatosis [12-13]. Other treatments could be used such as immunoglobulin or immunosuppressive therapy.

The evolution under such treatments was variable. Some patients were stable or reported improvement of sensory-motor deficit. However, two of them (patients 9 and 10) had a clearly unfavorable outcome with a significant worsening of their neuropathy. As a result, this approach remains unsatisfactory. It could be interesting to precise probable neurolymphomatosis criteria so that some of these patients could receive oncologic treatment in hope of a more favorable outcome.

Although the current study is limited by the small number of patients, this is still, to our knowledge, the only case report conducted on neurolymphomatosis when the neuropathy is the initial presentation.

Face with a neuropathy, pain, upper limb or proximal sensory-motor deficit, asymmetry, rapid worsening, abundant fibrillation or significant weight loss should lead to evoke neurolymphomatosis, even more so when they are associated.

The diagnosis is demanding and principally relies on PETscan/MRI, CSF analysis and nerve biopsy. However, when their results are inconclusive, as in the patients of group 2, the situation can be difficult. The practitioner has to face not only a diagnostic challenge, but also and more importantly a therapeutic issue.

Further investigations are needed to provide answers to these problematics in order to improve the diagnostic approach and thereby optimizing treatment.

6. Bibliographie

- [1] Quiñones-Hinojosa A, Friedlander RM, Boyer PJ, Batchelor TT, Chiocca EA. Solitary sciatic nerve lymphoma as an initial manifestation of diffuse neurolymphomatosis. *Journal of Neurosurgery*. 2000 Jan;92(1):165–9.
- [2] Kuntzer T, Lobrinus JA, Janzer RC, Ghika J, Bogousslavsky J. Clinicopathological and molecular biological studies in a patient with neurolymphomatosis. *Muscle Nerve*. 2000 Oct;23(10):1604–9.
- [3] Kinoshita H, Yamakado H, Kitano T, Kitamura A, Yamashita H, Miyamoto M, et al. Diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis: report of five cases. *J Neurol*. 2016 Sep;263(9):1719–26.
- [4] Bourque PR, Sampaio ML, Warman-Chardon J, Samaan S, Torres C. Neurolymphomatosis of the lumbosacral plexus and its branches: case series and literature review. *BMC Cancer*. 2019 Dec;19(1):1149.
- [5] DeVries AH, Howe BM, Spinner RJ, Broski SM. B-cell peripheral neurolymphomatosis: MRI and 18F-FDG PET/CT imaging characteristics. *Skeletal Radiol*. 2019 Jul;48(7):1043–50.
- [6] Davidson T, Kedmi M, Avigdor A, Komisar O, Chikman B, Lidar M, et al. FDG PET-CT evaluation in neurolymphomatosis: imaging characteristics and clinical outcomes. *Leukemia & Lymphoma*. 2018 Feb;59(2):348–56.
- [7] Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. 2013 Aug;136(8):2563–78.
- [8] Viala K, Behin A, Maisonobe T, Leger J-M, Stojkovic T, Davi F, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008 Jul 1;79(7):778–82.
- [9] Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies--13 cases. *Brain*. 1995 Oct;118 (Pt 5):1233–45.
- [10] Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro-oncology*. 2003;5(2):104–15.
- [11] Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2010 Jun 17;115(24):5005–11.
- [12] Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and Management of Neurolymphomatosis: The Cancer Journal. 2012;18(5):463–8.
- [13] Shree R, Goyal MK, Modi M, Gaspar BL, Radotra BD, Ahuja CK, et al. The Diagnostic Dilemma of Neurolymphomatosis. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):274.

- [14] Byun JM, Kim KH, Kim M, Kim TM, Jeon YK, Park JH, et al. Diagnosis of secondary peripheral neurolymphomatosis: a multi-center experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2017 Nov 2;58(11):2624–32.
- [15] Keddie S, Nagendran A, Cox T, Bomszyk J, Jaunmuktane Z, Brandner S, et al. Peripheral nerve neurolymphomatosis: clinical features, treatment and outcomes. *Muscle & Nerve*. 2020 Aug 12;mus.27045.
- [16] Duchesne M, Roussellet O, Maisonobe T, Gachard N, Rizzo D, Armand M, et al. Pathology of Nerve Biopsy and Diagnostic Yield of PCR-Based Clonality Testing in Neurolymphomatosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2018 Sep 1;77(9):769–81.
- [17] Duchesne M, Mathis S, Corcia P, Richard L, Ghorab K, Jaccard A, et al. Value of nerve biopsy in patients with latent malignant hemopathy and peripheral neuropathy: a case series. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(3):e394.
- [18] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
- [19] Van den Bent MJ, de Bruin HG, Bos GMJ, Brutel de la Rivière G, Sillevius Smitt PAE. Negative sural nerve biopsy in neurolymphomatosis. *Journal of Neurology*. 1999 Dec 14;246(12):1159–63.
- [20] Ansell SM. *Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment*. Mayo Clinic Proceedings. 2015 Aug;90(8):1152–63.

III. CONCLUSION

1. Rappel du contexte de l'étude

La neurolymphomatose est une affection rare qui correspond à une infiltration du système nerveux périphérique par une hémopathie maligne.

L'enjeu diagnostique est différent selon la situation dans laquelle nous nous trouvons. Soit le lymphome malin est connu et il sera important de confirmer qu'une infiltration directe est la cause de la neuropathie, puisque déterminer le mécanisme impliqué conditionne la stratégie thérapeutique à adopter et le pronostic du patient. Soit il n'existe pas de notion d'hémopathie et il faudra être attentif aux éléments atypiques d'une neuropathie devant faire évoquer une neurolymphomatose [1]. Il s'agit alors d'un diagnostic exigeant puisque nous ne disposons pas d'antécédent permettant de nous orienter et que de nombreux diagnostics différentiels sont à envisager.

Peu d'études concernant la neurolymphomatose ont été effectuées.

Parmi elles, la plupart se sont intéressées plus globalement aux neuropathies associées au lymphome malin [2-4]. Au contraire dans ce travail, nous nous sommes focalisés spécifiquement sur les neurolymphomatoses lorsque la neuropathie révèle la maladie hématologique.

2. Principaux résultats de l'étude

De notre étude se dégage un tableau clinique et électrophysiologique évocateur de la neurolymphomatose. Il se caractérise par une neuropathie d'installation subaigüe ou chronique, douloureuse, asymétrique voire multifocale, une atteinte des membres supérieurs ou proximale associée à l'atteinte distale des membres inférieurs, un amaigrissement concomitant. Une évolutivité rapide et la présence de fibrillation abondante dans les territoires impliqués complètent le tableau.

Confrontés à une atteinte nerveuse périphérique sans cause identifiée, les éléments ci-dessus constituent « des drapeaux rouges » devant faire rechercher attentivement une neurolymphomatose et conduire à envisager rapidement la biopsie neuro-musculaire.

La biopsie neuro-musculaire est l'examen qui permet de poser le diagnostic de neurolymphomatose dans la majorité des cas. D'autres examens ont leur utilité pour appuyer le diagnostic notamment le TEPscan et l'IRM plexique ou rachidienne en permettant d'objectiver une implication du système nerveux périphérique ou la ponction lombaire et l'immunophénotypage lymphocytaire sanguin en démontrant la présence d'une population clonale.

Cette infiltration du système nerveux périphérique permet dans certains cas de révéler un lymphome systémique non connu jusqu'alors. Il est alors essentiel de déceler au plus tôt les caractéristiques d'une neuropathie évoquant la neurolymphomatose et d'entreprendre une démarche diagnostique adaptée, afin de pouvoir débiter un traitement oncologique précoce.

Surtout, il existe une entité de neurolymphomatose restreinte au système nerveux périphérique, sans atteinte systémique associée, pour laquelle il est difficile de convaincre les hématologues d'initier un traitement oncologique. L'évolution reste pourtant imprévisible.

Une progression diffuse et explosive est possible, même dans le cadre d'une maladie limitée au système nerveux périphérique depuis plusieurs années.

Enfin, il se dégage un groupe de patients, assez proche du groupe « neurolymphomatose définie », tant sur le plan clinique qu'électrophysiologique, qui présente des infiltrats lymphocytaires sur la biopsie nerveuse, ainsi qu'un clone minoritaire identifié en biologie moléculaire, mais sans preuve suffisante pour un lymphome caractérisé et qui n'a par ailleurs pas d'arguments pour un diagnostic différentiel, en particulier une PIDC ou une vascularite.

Ces patients illustrent toute la difficulté diagnostique lorsque l'IRM, le TEPscan, la ponction lombaire et la biopsie neuro-musculaire distale sont pris en défaut.

Ils ont une évolution variable sous « traitement immunitaire non spécifique » : soit stable, soit avec une poursuite de l'aggravation de la neuropathie.

3. Discussion

Lorsque la biopsie neuro-musculaire ne suffit pas à poser un diagnostic, plusieurs alternatives sont à envisager pour aller plus loin dans la démarche diagnostique.

D'autres examens complémentaires peuvent-ils être proposés ?

Le diagnostic de certitude de neurolymphomatose repose sur une étude anatomopathologique. Il ne faut pas hésiter à répéter la ponction lombaire et à renouveler les examens d'imagerie qui peuvent mettre en évidence une lésion biopsiable [5].

Faut-il répéter la biopsie neuro-musculaire ?

Certains auteurs préconisent de renouveler la biopsie neuro-musculaire lorsque la première s'avère non contributive afin d'améliorer sa rentabilité [5-6].

Dans notre étude, deux de nos patients ont bénéficié d'une seconde biopsie neuro-musculaire qui n'a cependant pas permis d'apporter d'arguments étiologiques supplémentaires.

Faut-il effectuer une biopsie chirurgicale proximale ?

La biopsie neuro-musculaire concerne classiquement une portion distale de quelques centimètres d'un nerf sensitif touché, de manière à limiter les effets indésirables du geste [7].

Cependant lorsque le processus lésionnel est très localisé sur le nerf et/ou qu'il implique ses parties proximales, il est possible alors que le prélèvement ne se situe pas en zone directement atteinte [8-9]. La biopsie neuro-musculaire ne mettra en évidence que des signes indirects de souffrance du nerf, peu spécifiques d'une cause particulière.

C'est pourquoi, dans le contexte d'une première biopsie neuro-musculaire négative, certains auteurs ont proposé la réalisation d'une biopsie chirurgicale fasciculaire ciblée, le site étant sélectionné à la fois sur des arguments cliniques, électrophysiologiques et sur l'IRM haute résolution [8].

Cette alternative semble donner des résultats encourageants en termes de rentabilité diagnostique pour un risque d'effets indésirables qui reste acceptable, étant donné le pronostic défavorable de la neurolymphomatose en cas de retard diagnostique [7] [10].

Pour conclure, la neurolymphomatose est une pathologie rare qui reste méconnue. Dans le cas où elle est la première manifestation de l'hémopathie maligne, le diagnostic est exigeant. Il est nécessaire de se montrer attentif aux caractéristiques distinctives d'une neuropathie devant faire évoquer la neurolymphomatose.

Il ne faut pas hésiter à persévérer et répéter les examens complémentaires lorsque la suspicion clinique est forte. Cette pathologie ne doit pas être sous-estimée, en particulier lorsqu'elle est restreinte au système nerveux périphérique.

Malgré les avancées remarquables de ces dernières années, il reste des progrès à réaliser afin de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie, de progresser dans la stratégie diagnostique et proposer un traitement adapté.

4. Bibliographie

- [1] Viala K. Dixièmes Journées des Maladies du Système Nerveux Périphérique Neuropathies associées aux lymphomas. *Revue Neurologique*. 1 déc 2006;162(12):1273-8.
- [2] Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. août 2013;136(8):2563-78.
- [3] Viala K, Behin A, Maisonobe T, Leger J-M, Stojkovic T, Davi F, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 juill 2008;79(7):778-82.
- [4] Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, et al. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies--13 cases. *Brain*. oct 1995;118 (Pt 5):1233-45.
- [5] Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 17 juin 2010;115(24):5005-11.
- [6] Lahoria R, Dyck PJB, Macon WR, Crum BA, Spinner RJ, Amrami KK, et al. Neurolymphomatosis: A report of 2 cases representing opposite ends of the clinical spectrum: Neurolymphomatosis. *Muscle Nerve*. sept 2015;52(3):449-54.
- [7] Laumonerie P, Capek S, Amrami KK, Dyck PJB, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the brachial plexus: rationale and operative technique. *Neurosurg Focus*. mars 2017;42(3):E9.
- [8] Van den Bent MJ, de Bruin HG, Bos GMJ, Brutel de la Rivière G, Sillevius Smitt PAE. Negative sural nerve biopsy in neurolymphomatosis. *Journal of Neurology*. 14 déc 1999;246(12):1159-63.
- [9] Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain*. août 2013;136(8):2563-78.
- [10] Capek S, Amrami KK, Dyck PJB, Spinner RJ. Targeted fascicular biopsy of the sciatic nerve and its major branches: rationale and operative technique. *Neurosurg Focus*. sept 2015;39(3):E12.

ANNEXES : Tableaux 7 à 11

Tableau 7 : Première évaluation clinique

Clinique		Groupe	Neurolymphomatose	
			Définie	Probable
Sexe masculin			67%	67%
Age moyen			67.6	63.7
Délai moyen (mois)*			8.4	12
Mode d'installation	Subaigu		22%	17%
	Chronique		88%	83%
Amaigrissement			67%	33%
Douleur			78%	67%
Territoire moteur atteint	Membre supérieur	Proximal	11%	0%
		distal	44%	50%
		proximodistal	11%	0%
	Membre inférieur	proximal	0%	0%
		distal	44%	33%
		proximodistal	44%	50%
Ataxie			78%	17%
ONLS moyen			4.3	3
MRS moyen			2.8	2.2

*A partir de l'apparition des premiers symptômes

Tableau 8 : Traitements reçus

Traitements		Groupe	Neurolymphomatose	
			Définie	Probable
Corticoïdes			11%	83%
Immunoglobuline Intraveineuse			22%	50%
Traitement hématologique			100%	0%
Autres			0%	33%

Tableau 9 : Première évaluation EMG

EMG		Groupe	Neurolymphomatose	
			Définie	Probable
Délai moyen (mois)*			9.5	12.5
Présence de blocs de conduction			56%	17%
Diminution vitesse tronculaire			22%	33%
Anomalie onde F			33%	33%
Nombre de nerfs moteurs touchés	Membre supérieur	0	33%	67%
		1	11%	0%
		2	44%	17%
		>2	11%	17%
	Membre inférieur	0	0%	33%
		1	11%	0%
		2	22%	33%
		>2	67%	33%
Asymétrie			78%	83%
Dissociation sensitivo-motrice			0%	50%
Fibrillation	Non		22%	17%
	+		11%	0%
	++		33%	33%
	+++		33%	50%
Diagnostic syndromique retenu	Neuropathie axonale SM symétrique		22%	17%
	Neuropathie axonale SM asymétrique		22%	0%
	Neuropathie multiple		56%	83%

*A partir de l'apparition des premiers symptômes

Tableau 10 : Présence d'anomalies aux examens complémentaires

Examens Complémentaires \ Groupe		Neurolymphomatose	
		Définie	Probable
IRM médullaire / plexique		29%	33%
TEP Scan		37%	0%
Ponction lombaire	Méningite	33%	0%
	hyperprotéinorrhachie	67%	66%
	IL6 / IL10	14%	0%
TDM TAP		11%	0%
Immunophénotypage lymphocytaire		33%	33%
Gammopathie monoclonale		44%	17%
Myélogramme / BOM		37%	17%

Tableau 11 : Résultats de la biopsie neuromusculaire

Biopsie Neuromusculaire \ Groupe		Neurolymphomatose	
		Définie	Probable
Délai moyen (mois)*		10.9	17.3
Perte axonale	Modérée	22%	12%
	Sévère	56%	37%
	Massive	22%	50%
Localisation infiltrat lymphocytaire	épineurale	56%	50%
	endoneurale	67%	25%
	périneurale	89%	75%
Présence de cellules anormales		78%	0%
Type prédominant	LyB	44%	25%
	LyT	44%	37%
Monoclonalité	majoritaire	87%	0%
	minoritaire	12%	62%
	Absente	0%	37%
Diagnostic retenu	LBDGC	33%	0%
	Autres hémopathies	55%	0%
	Pas de diagnostic formel	11%	100%

*A partir de l'apparition des premiers symptômes

VU

NANCY, le **24 septembre 2020**

Le Président de Thèse

NANCY, le **25 septembre 2020**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11425C**

NANCY, le **29 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La neurolymphomatose se définit comme une infiltration du système nerveux périphérique par des cellules lymphomateuses provenant d'un lymphome malin non hodgkinien. Il s'agit d'une présentation rare dont le diagnostic est complexe, d'autant plus lorsque la neuropathie est le mode d'installation de la maladie.

Ce travail concernait 15 patients sans antécédent d'hémopathie maligne dont le diagnostic de neurolymphomatose a été posé à l'issue de l'évaluation d'une neuropathie périphérique.

Le recrutement des sujets était effectué parmi les patients pris en charge dans les services de Neurophysiologie de la Pitié Salpêtrière et du CHU de Nancy entre janvier 2005 et mai 2020.

Les patients étaient répartis en 2 groupes distincts selon les résultats du bilan étiologique et de l'examen anatomopathologique : le premier composé de 9 patients avec neurolymphomatose certaine et le deuxième comprenant 6 patients présentant une neurolymphomatose probable. Nous avons décrit les caractéristiques clinique et électrophysiologique, la démarche diagnostique, la stratégie thérapeutique et le suivi.

Dans le groupe 1, la neuropathie se distinguait par son caractère douloureux (7/9), une implication des régions proximales (4/9), sa distribution asymétrique voire multifocale (7/9), une fibrillation abondante (7/9), sa tendance à rapidement s'aggraver et une perte de poids significative associée (6/9). Le diagnostic reposait principalement sur la biopsie neuro-musculaire (89%). Celle-ci identifiait une infiltration lymphocytaire, avec des cellules porteuses d'anomalies cytologiques (78%) et la présence d'une population clonale (89%). D'autres examens avaient leur utilité pour appuyer le diagnostic notamment le TEPscan, l'IRM rachidienne ou plexique, la ponction lombaire et l'immunophénotypage lymphocytaire sanguin.

Les patients du groupe 2 partageaient un tableau clinique et électrophysiologique similaire. Cependant, l'ensemble des investigations y compris la biopsie neuro-musculaire ne permettaient pas d'affirmer le diagnostic de neurolymphomatose ou d'une autre cause de neuropathie. Le praticien devait alors faire face non seulement à un défi diagnostique mais surtout à un véritable enjeu thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS : Neurolymphomatosis : Involvement of peripheral nervous system revealing hemopathy, a report of 15 cases

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – NEUROLOGIE – ANNÉE 2020

MOTS-CLÉS : neurolymphomatose, neuropathie, lymphome non hodgkinien, biopsie neuro-musculaire

INTITULÉS ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9 Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY cedex
