

I. Nemitz
D. Migliorini
P.-Y. Dietrich

Dr Ivan Nemitz
FMH Médecine générale
Chemin Crittet 3
1470 Estavayer-le-Lac

Dr Denis Migliorini
Pr Pierre-Yves Dietrich
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14

Coordination rédactionnelle

Dr Pierre-Alain Plan

Rev Med Suisse 2015; 11: 371-3

Cette patiente de 45 ans, mère de trois enfants, kosovare, ouvrière, est suivie depuis 17 ans pour des lombalgies, des affections virales banales, une chute à vélo et, depuis 2002, une hypertension artérielle essentielle traitée par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA).

En 2005, elle se plaint de paresthésies de l'hémicorps gauche; la tension artérielle était de 145/105 mmHg. En 2008, la mise en évidence d'une non-observance du traitement antihypertenseur débouche sur un entretien de motivation en présence du mari et la prescription d'un sartan à la place de l'IECA. En 2009, la patiente signale des arthralgies nocturnes des deux mains qui la réveillent et qui s'accompagnent de paresthésies et d'hypoesthésies. Les investigations rhumatologiques ne révèlent pas d'affection rhumatismale inflammatoire. Le conseilium neurologique évoque, sans conviction, un possible syndrome du tunnel carpien bilatéral et propose de suivre l'évolution des symptômes.

Vers mi-mai 2011, la patiente se présente à la Permanence de l'hôpital régional en raison d'une intense douleur de la plante du pied droit. Elle rentre à domicile avec une prescription d'AINS. Trois jours plus tard, elle se présente à la consultation, très angoissée, car elle a la sensation de ne plus tenir debout. Une hospitalisation est alors décidée pour bilan et observation.

Le CT-scan cérébral non injecté ne montre pas d'anomalie, mais l'IRM cérébrale met en évidence une lésion tumorale compatible

Lymphome cérébral: une présentation classique ?

avec un lymphome ou un gliome pariétal droit avec extension dans la substance blanche et le corps calleux, mais sans autre localisation à distance. Début juin 2011, une biopsie cérébrale effectuée par un neurochirurgien permet de poser le diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B primaire pariétal droit.

La prise en charge oncologique inclut un traitement de méthotrexate et de cytarabine selon le protocole IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*) puis, après quelques cures, une radiothérapie. Malgré cela, l'évolution est rapidement défavorable et la patiente décède en mars 2012.

QUESTIONS AU SPÉCIALISTE

Les premiers symptômes (paresthésies gauches) présentés en 2005, puis les autres, peuvent-ils être mis en relation avec le début du lymphome ?

Non, c'est très peu probable. En effet, la très grande majorité des lymphomes primaires du cerveau sont de haut degré de malignité (>98%), donnant lieu à des symptômes neurologiques d'apparition extrêmement rapide, le plus souvent en quelques semaines, voire quelques jours (Korfel et coll.).

Pourquoi le CT-scan cérébral s'est-il révélé négatif ?

Le CT cérébral injecté est un examen très sensible pour le diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central (SNC) et permet de détecter des lésions millimétriques. Dans le cas présent, il s'agit d'un CT non injecté (examen incorrect en cas de suspicion de pathologie tumorale) qui, en l'absence de signes indirects comme un œdème cérébral, ne peut être contributif. L'image habituelle des lésions parenchymateuses est une prise de contraste intense et homogène (pouvant parfois être confondue avec un méningiome) (figure 1). Les rares cas non détectables par CT-scan cérébral injecté sont les lymphomes cérébraux intravasculaires (dont le diagnostic différentiel avec des lésions de leucoencéphalopathie de type leucoaraiose du sujet âgé peut être difficile) ou des lymphomes avec atteinte leptoméningée exclusive.

Combien de temps faut-il à un lymphome cérébral pour qu'il provoque des symptômes? Ou pour qu'il soit détectable par IRM ?

Il est toujours très difficile de se prononcer sur les phases initiales du développement d'un cancer. Dans le cas des lymphomes

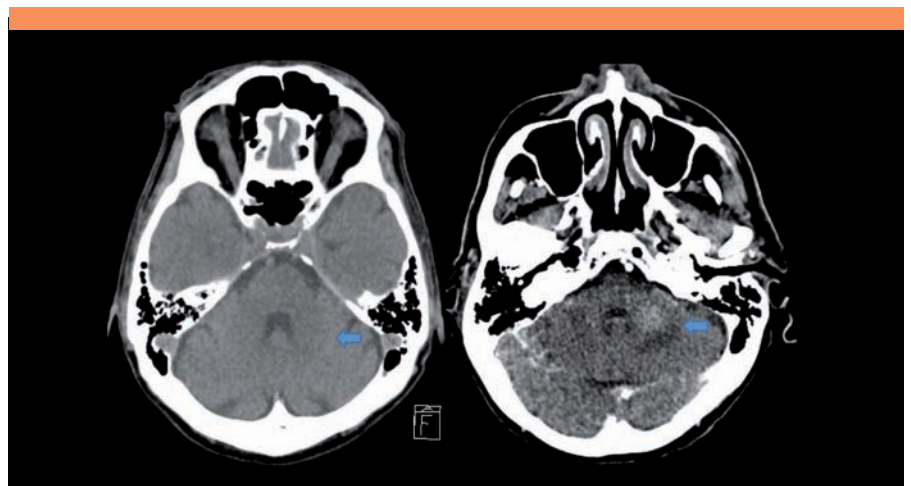


Figure 1. Caractéristiques scanographiques d'un lymphome cérébelleux

CT-scan cérébral non injecté (à gauche). Hypodensité cérébelleuse moyenne droite. CT-scan cérébral injecté (à droite). Masse cérébelleuse droite en regard du pédoncule cérébelleux, avec rehaussement homogène, polylobé, et un œdème en regard, réalisant un effet de masse sur le 4^e ventricule sans hydrocéphalie associée.

du SNC, il s'agit de lymphomes très agressifs et les symptômes apparaissent en général en quelques semaines ou jours. La présence de symptômes s'accompagne toujours d'anomalies au niveau de l'IRM, au vu de l'extrême sensibilité de cet examen (figure 2).

Qu'est-ce que la spectroscopie et qu'apporte-t-elle en IRM ?

La *spectroscopie* est une technique qui exploite les propriétés magnétiques des noyaux atomiques et permet de mesurer le pic de certains métabolites qui dépendent de l'organe et du type de lésion étudiés.

L'augmentation du pic d'un métabolite peut apporter des arguments en faveur de la bénignité ou de la malignité d'une lésion donnée et l'activité d'une pathologie.

La spectroscopie peut être utile en cas de doute entre un lymphome primitif du SNC et une toxoplasmose mais s'il existe un diagnostic différentiel entre gliome de haut grade et lymphome, la spectroscopie n'apporte pas d'information vraiment discriminante.

Les lymphomes cérébraux différents notamment (croissance, évolution, réponse au traitement) des autres lymphomes non hodgkiniens ?

Les lymphomes non hodgkiniens regroupent plus de 100 entités différentes, avec des caractéristiques biologiques de plus en plus précises expliquant l'extraordinaire diversité de comportement, de pronostic et nécessitant des traitements de plus en plus individualisés. Curieusement, les lymphomes du SNC sont eux très homogènes avec plus de 98% de lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL). Le pronostic des DLBCL primaires du SNC (survie à cinq ans 30% environ) est globalement moins bon que celui des DLBCL se développant en dehors du SNC (60 à 70% de survie à cinq ans). Comme les gliomes, les lymphomes primaires du SNC restent confinés au système nerveux et les rechutes surviennent au niveau méningé, parenchymateux ou encore oculaire, mais très rarement en périphérie (< 2%). Quant au traitement, les règles sont également différentes (cf. question suivante).

En quoi consiste habituellement le traitement d'un lymphome cérébral ?

Le geste chirurgical permet d'obtenir le matériel nécessaire à établir un diagnostic précis. Par contre, l'exérèse chirurgicale d'un

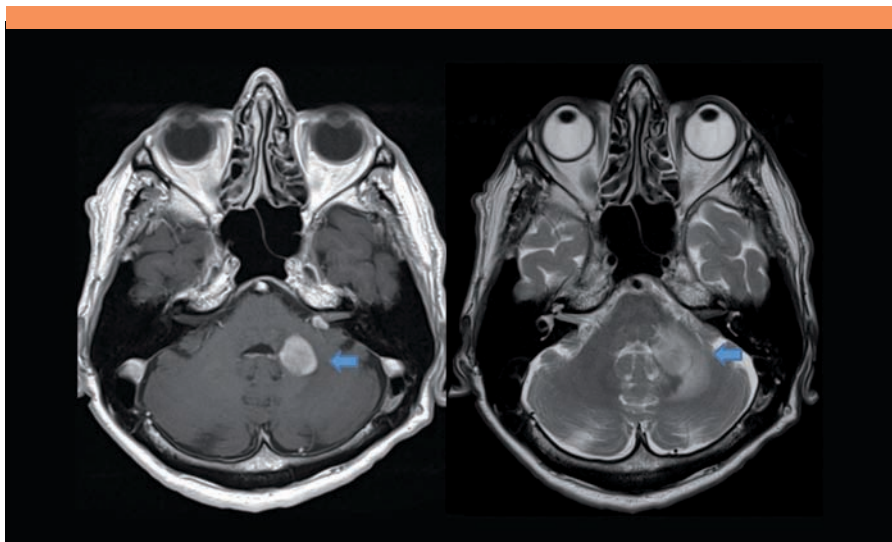


Figure 2. Caractéristiques IRM d'un lymphome primitif cérébelleux

IRM T1 spin echo gado (à gauche). Lésion bien délimitée de 18x15x16 mm (flèches bleues), rehaussant de manière intense et homogène, centrée sur le pédoncule cérébelleux moyen gauche. IRM T2 turbo spin echo (à droite). Œdème péri-lésionnel.

lymphome cérébral n'a aucun sens et doit être évitée à tout prix! Il y a plusieurs raisons:

- en phase aiguë, les stéroïdes permettent une amélioration symptomatique très rapide (quelques heures).

- Le lymphome a des capacités d'invasion qui rendent tout geste chirurgical même agressif inutile à court terme.
- Le lymphome ne détruit pas le tissu cérébral, mais l'envahit. On note donc une récupération fonctionnelle remarquable sous stéroïdes et chimiothérapie, qui n'est bien sûr pas possible en cas d'exérèse tissulaire!

Le traitement repose principalement sur l'administration répétée de méthotrexate IV à haute dose. Si l'âge et l'état général du patient le permettent, une polychimiothérapie avec l'ajout d'alkylants (protocole EORTC) ou de cytarabine (protocole IELSG) permet d'améliorer sensiblement le taux de réponses initiales, mais a un impact plus limité sur le pronostic à long terme. Chez la personne très âgée, le choix est encore plus limité en raison de la toxicité du méthotrexate, et une attitude de soins de confort doit être discutée.

La radiothérapie constitue un traitement de consolidation ou de rattrapage utilisé dans certains centres, mais elle n'est pas dénuée d'effets secondaires surtout chez les personnes de plus de 65 ans qui peuvent développer assez rapidement des troubles cognitifs. Il est donc de plus en plus recommandé de l'éviter, surtout chez les patients obtenant une rémission complète sous chimiothérapie et qui sont potentiellement guéris (50% environ des patients obtenant une rémission complète).

Selon vous, que devrait savoir le généraliste à propos de cette pathologie rare et quels sont les réflexes à adopter ?

On peut tenter de résumer ainsi :

- le lymphome cérébral est une maladie rare, qui représente moins de 0,5% de l'ensemble des lymphomes et moins de 2% des tumeurs cérébrales; il reste confiné au SNC et son pronostic est assez sombre (30% de survie à cinq ans).
- Il survient dans deux contextes: chez les patients immunodéprimés (post-transplantation, VIH), avec la présence constante de particules du virus d'Epstein-Barr (EBV), et chez les patients immunocompétents (EBV absent).
- Dans la mesure du possible, ne pas administrer de stéroïdes; une seule injection de cortisone peut rendre le diagnostic impossible et entraîner un deuxième geste chirurgical à distance pour obtenir un diagnostic.
- Ne jamais faire de ponction lombaire sans imagerie préalable (CT-scan ou IRM).
- Et, surtout, il faut adresser le patient immédiatement et sans aucun délai en milieu spécialisé. La maladie est agressive, la cinétique très rapide, la symptomatologie peut s'aggraver rapidement et la prise en charge initiale du patient nécessite d'emblée une coordination parfaite entre neurochirurgie, oncologie, neuroradiologie et neuropathologie afin à la fois de pouvoir obtenir un diagnostic tout en soulageant rapidement le patient.

Nous avons parlé de lymphome primaire du SNC, quid des atteintes secondaires des lymphomes périphériques ?

L'atteinte cérébrale est une complication redoutable des lymphomes non hodgkiniens périphériques. Le risque est surtout élevé en cas de lymphome de Burkitt, de lymphome lymphoblastique et dans certaines situations de lymphome diffus à grandes cellules (localisation testiculaire, certaines caractéristiques moléculaires, etc.). Le pronostic est très sombre avec moins de 10% de survivants. ■

Bibliographie

- Abrey LE, Panageas KS, DeAngelis LM, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2005;71:173-80.
- Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: A report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21:1044-9.
- Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D; International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: An International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer* 2010;116:863-70.
- Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol* 2013;9:317-27.
- Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: A surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002;95:1504-10.
- Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011;105:1414-8.

Soumettez un cas

Interrogez le spécialiste de votre choix. Posez-lui des questions directement en lien avec un problème de médecine de premier recours auquel vous avez été confronté.

Des informations complémentaires concernant la rubrique sont disponibles sur le site de la Revue Médicale Suisse (<http://rms.medhyg.ch/court-circuit.pdf>).

Envoi des textes à : redac@revmed.ch (avec mention «rubrique court-circuit»).

Comité de lecture :

Dr Gilbert Abetel, Orbe ; Dr Patrick Bovier, Lausanne ; Dr Vincent Gugli, Payerne ; Dr Philippe Hungerbühler, Yverdon-les-Bains ; Dr Ivan Nemitz, Estavayer-le-Lac ; Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.