

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

N° 129

(déterminé par la scolarité après réception des ex.)

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité médecine nucléaire

par

Bastien JAMET

Né le 15/03/1988 à Nantes (44)

Présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 2016

**Intérêt pronostic de la tomographie par émission de positons au
18FDG (TEP-FDG) à la rechute du myélome multiple.**

Président :

Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Caroline BODET-MILIN

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Monsieur le Professeur Michel CHEREL

Monsieur le Docteur Nicolas BLIN

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Françoise KRAEBER-BODERE, qui m'a fait le grand honneur de présider ce jury et d'encadrer ce travail, pour sa permission d'exploitation du document des recommandations sur la TEP au FDG dans le myélome, pour sa confiance témoignée à mon égard dès le début de l'internat.

Veillez agréer, Madame, l'expression de mes sentiments respectueux.

Au Docteur Caroline BODET-MILIN, qui a accepté de diriger cette thèse et d'encadrer ce travail.

Veillez recevoir, Madame, l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Au Professeur Philippe MOREAU, pour son investissement et son aide précieuse dans ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

Aux Professeur Michel CHEREL et Docteur Nicolas BLIN, qui ont eu l'obligeance d'accepter de faire partie du jury.

Veillez recevoir, Messieurs, l'assurance de ma considération distinguée.

A mes collègues,

A l'ensemble des médecins des différents services de médecine nucléaire, d'hématologie de Nantes, de Cardiologie et de Radiologie de Saint Nazaire pour l'ensemble des connaissances qui m'ont été transmises pendant l'internat.

A ma famille, pour son soutien indéfectible depuis de nombreuses années.

A Gaëlle, pour sa présence extrêmement précieuse.

A l'ensemble de mes amis, ici et ailleurs.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	6
<u>PREMIERE PARTIE : IMAGERIE MORPHOLOGIQUE DANS LE MYELOME MULTIPLE</u>	12
1- RADIOGRAPHIES CORPS ENTIER (WBXR)	12
2- TOMODENSITOMETRIE CORPS ENTIER (WBCT)	13
3- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)	14
A- TECHNIQUE	14
B- PATTERNS	15
C- VALEUR PRONOSTIQUE	18
D- REPOSE THERAPEUTIQUE	19
E- IRM DANS LE SMM	19
F- RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET GUIDELINES	19
<u>DEUXIEME PARTIE : IMAGERIE FONCTIONNELLE (TEP-FDG) DANS LE MYELOME MULTIPLE</u>	21
1- RAPPELS TECHNIQUES, PATTERNS, CRITERES D'INTERPRETATION	21
2- AU DIAGNOSTIC INITIAL	29
3- EVALUATION THERAPEUTIQUE	31
4- RECHUTE	33
<u>TROISIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE</u>	34
1- INTRODUCTION	34
2- MATERIELS ET METHODES	34
A-PATIENTS	34
B- ACQUISITION DE LA TEP-FDG	34
C- ANALYSE DE LA TEP-FDG	34
D- ANALYSES STATISTIQUES	35
3- RESULTATS	36
A- POPULATION	36
B- TEP-FDG	37
C- STATUT TEP-FDG ET SURVIE	38
D- VALEUR PRONOSTIQUE DES DIFFERENTES VARIABLES TEP-FDG	40
4- DISCUSSION	43
EN CONCLUSION	49
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	50

Liste des figures

Figure 1 : Lésions ostéolytiques « à l'emporte-pièce » radiographiques.....	12
Figure 2 : Multiples lésions ostéolytiques sur TDM du rachis lombaire, certaines avec rupture du mur postérieur (notamment L2)	13
Figure 3 : Lésions focales myélomateuses des épineuses de T5 et T9 (A et B) en hypersignal T2-STIR (A) et hyposignal T1-TSE (B). Lésions focales d'une vertèbre lombaire (corps et pédicules) se rehaussant après injection de chélate de gadolinium en séquence T1.....	16
Figure 4 : Aspect d'infiltration ostéo-médullaire diffuse avec moelle en hyposignal T1-TSE (A), hypersignal T2-STIR sur les séquences sagittales (B) et axiales (C)	17
Figure 5 : Importante épidurite responsable d'une compression du cône terminal et des racines de la queue de cheval à hauteur de T12-L1 sur séquence T2-STIR.....	18
Figure 6 : La molécule de 18F-FDG.....	22
Figure 7 : La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation	23
Figure 8 : Métabolisme du FDG	24
Figure 9 : Hypermétabolisme focal d'une lésion ostéolytique de la scapula droite.....	25
Figure 10 : Hypermétabolisme focal d'un corps vertébral thoracique. A noter l'absence de lésion ostéolytique sur le TDM en regard.....	25
Figure 11 : Hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus et lésions multifocales surajoutées	26
Figure 12 : Hypermétabolisme extra-ostéo-médullaire de l'espace infra-médiastinal postérieur droit (A) et de la loge de Baretty (B)	27
Figure 13 : Volumineuse lésion lytique hypermétabolique de la diaphyse fémorale droite envahissant par contiguïté les parties molles adjacentes	27
Figure 14 : PFS en fonction du résultat de la TEP-FDG	39
Figure 15 : Survie en fonction des différentes variables TEP-FDG	42

Listes des tableaux

Tableau 1 : Classification des gammopathies monoclonales.	6
Tableau 2 : Critères diagnostiques du myélome multiple revisités.	7
Tableau 3 : Classification ISS d'après guide de l'HAS.	8
Tableau 4 : Principales anomalies cytogénétiques dans le myélome multiple et recherches recommandées au diagnostic initial par l'IMWG (italique).	9
Tableau 5 : Recommandations pour l'interprétation de la TEP-FDG dans le myélome multiple.	28
Tableau 6 : Critères IMPeTUs.	28
Tableau 7 : Caractéristiques patients (N = 45).	37
Tableau 8 : Résultats de la TEP-FDG chez les 34 patients positifs.	38
Tableau 9 : Analyse multivariée (modèle de Cox) de la PFS dans l'ensemble de la cohorte.	39
Tableau 10 : Analyse univariée des variables TEP-FDG diminuant significativement la PFS ou l'OS.	41

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une prolifération plasmocytaire clonale maligne hétérogène dans sa présentation clinique mais aussi sur un plan génotypique et phénotypique, presque toujours précédée d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (1-4). La médiane de survie se situe autour de 4-5ans (5). Le MM asymptomatique (Smouldering MM, SMM) représente un stade clinique intermédiaire entre le MGUS et le MM (6) (*Tableau 1*).

Le taux de progression d'un MGUS vers un MM est de 0,5-1% par an et celui du SMM vers un MM de 10% par an les 5 premières années.

Tableau 1 : Classification des gammopathies monoclonales.

Disorder	Serum protein (g/dl)	monoclonal Clonal plasma cells (%)	BM End-organ damage
MGUS	<3	<10	Absence of end-organ damage (CRAB)
SMM	>3	>10	Absence of end-organ damage (CRAB)
MM	>3	>10	Presence of end-organ damage (CRAB) attributable to the underlying PC disorder

BM: Bone marrow; CRAB: Hypercalcemia, renal failure, anemia and/or bone lesions; MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance; MM: Multiple myeloma; PC: Plasma cell; SMM: Smoldering multiple myeloma.

D'après: Rafael Fonseca, Jorge Monge, and Meletios A Dimopoulos, "Staging and Prognostication of Multiple Myeloma," Expert Review of Hematology 7, no. 1 (February 2014): 21-31, doi:10.1586/17474086.2014.882224.

La définition du MM symptomatique, stade clinique requérant un traitement, était classiquement basée sur la présence d'une atteinte d'organe en rapport avec la prolifération plasmocytaire définie par les critères CRAB (hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et présence de lésions osseuses-Bone disease) (7).

Elle a été révisée en 2014 par l'InternationalMyelomaWorkingGroup (IMWG) en intégrant de nouveaux biomarqueurs pronostiques, en complément des critères CRAB, afin de ne pas retarder la mise en place d'un traitement chez des patients classés SMM à haut risque, et également d'éviter l'installation de lésions osseuses ou d'une insuffisance

rénale préjudiciables (8). L'IMWG a ainsi proposé en 2014 de nouveaux biomarqueurs prédictifs de 80% de progression vers un MM CRAB positif dans les deux ans, permettant de confirmer un stade de la maladie requérant un traitement : une plasmocytose médullaire $\geq 60\%$, un ratio de chaînes légères libres sérique ≥ 100 et plus de 1 lésion osseuse focale non équivoque à l'IRM (Tableau 2).

Tableau 2 : Critères diagnostiques du myélome multiple revisités.

Panel: Revised International Myeloma Working Group diagnostic criteria for multiple myeloma and smouldering multiple myeloma Definition of multiple myeloma Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma* and any one or more of the following myeloma defining events: • Myeloma defining events: • Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically: • Hypercalcaemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL) • Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per min[†] or serum creatinine >177 μmol/L (>2 mg/dL) • Anaemia: haemoglobin value of >20 g/L below the lower limit of normal, or a haemoglobin value <100 g/L • Bone lesions: one or more osteolytic lesions on skeletal radiography, CT, or PET-CT[‡] • Any one or more of the following biomarkers of malignancy: • Clonal bone marrow plasma cell percentage* $\geq 60\%$ • Involved:uninvolved serum free light chain ratio[§] ≥ 100 • >1 focal lesions on MRI studies[¶] Definition of smouldering multiple myeloma Both criteria must be met: • Serum monoclonal protein (IgG or IgA) ≥ 30 g/L or urinary monoclonal protein ≥ 500 mg per 24 h and/or clonal bone marrow plasma cells 10–60% • Absence of myeloma defining events or amyloidosis PET-CT=¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET with CT. *Clonality should be established by showing κ/λ-light-chain restriction on flow cytometry, immunohistochemistry, or immunofluorescence. Bone marrow plasma cell percentage should preferably be estimated from a core biopsy specimen; in case of a disparity between the aspirate and core biopsy, the highest value should be used. †Measured or estimated by validated equations. ‡If bone marrow has less than 10% clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement. §These values are based on the serum FreeLite assay (The Binding Site Group, Birmingham, UK). The involved free light chain must be ≥ 100 mg/L. ¶Each focal lesion must be 5 mm or more in size.
--

D'après : S. Vincent Rajkumar et al., "International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma," The Lancet. Oncology 15, no. 12 (November 2014): e538–48, doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

Au diagnostic initial, certains paramètres pronostiques biochimiques et cytogénétiques sont indispensables à recueillir :

- L'international staging system (ISS) : L'ISS est un score simple et objectif, utilisant la β -2-microglobuline (β 2M) et l'albumine sérique et permettant de définir 3

groupes de patients aux pronostics radicalement différents (9). Le *Tableau 3* illustre cette classification.

- Les données cytogénétiques et moléculaires : En fluorescence *in situ* hybridization (FISH), la prévalence de translocations chromosomiques est plus élevée chez les patients non hyperdiploïdes (10-12). Les translocations t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) et t(14;16)(q32;q23) représentent les principales anomalies chromosomiques chez ces patients, ces 2 dernières respectivement observées dans 15 et 5 % des cas, sont qualifiées à « haut risque » (13, 14). Les délétions sur le chromosome 17 (del17p13) sont également de mauvais pronostic (13-16), associées à un temps plus court jusqu'à la rechute et à une atteinte extra-médullaire plus fréquente et de localisation inhabituelle (notamment du système nerveux central).

Le Gene expression profiling (GEP) est une méthode récente visant à identifier des « signatures génétiques » susceptibles d'isoler de nouveaux sous-groupes de MM à haut risque, cette technique n'est pas encore recommandée en routine par l'IMWG.

Le *Tableau 4* illustre les anomalies cytogénétiques et de GEP les plus fréquentes, en *italique* sont indiquées les recherches à effectuer en routine selon les recommandations de l'IMWG (17).

Tableau 3 : Classification ISS d'après guide de l'HAS

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL ou 3,5 mg/L < β_2 -microglobuline < 5,5 mg/L	β_2 -microglobuline > 5,5 mg/L
Survie médiane	62 mois	45 mois	29 mois

Tableau 4 : Principales anomalies cytogénétiques dans le myélome multiple et recherches recommandées au diagnostic initial par l'IMWG (italique).

High risk	Standard risk
<i>FISH</i>	
<i>t(4;14)(p16;q32)</i>	Hyperdiploidy
<i>t(14;16)(q32;q23)</i>	<i>t(11;14)(q13;q32)</i>
<i>del17p13</i>	Chromosome 13 Other translocations Chromosome 1 abnormalities <i>del12p</i> 5q amplification
<i>GEP</i>	
UAMS 70-gene or 17-gene signature	
IFM 15-gene signature	
Centrosome index	
Prolifération index	

D'après : Rafael Fonseca et al. "Staging and Prognostication of Multiple Myeloma," Expert Review of Hematology 7, no. 1 (February 2014): 21–31, doi:10.1586/17474086.2014.882224.

Au cours de la dernière décennie, de nouveaux traitements ont été développés, notamment grâce à la meilleure compréhension de la biologie des cellules plasmocytaires monoclonales ainsi que leurs interactions avec le microenvironnement tumoral dans la moelle osseuse. Ainsi, les inhibiteurs du protéasome (bortezomib) (18, 19) et d'autres traitements immunomodulateurs (IMiDs) comme le thalidomide (20,21) et le lenalidomide (22,23) ont permis d'augmenter la médiane de survie des patients au-delà de 5 ans (24).

L'attitude thérapeutique à adopter en face d'un MM symptomatique dépend de l'éligibilité du patient à l'intensification thérapeutique suivie de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT).

- En cas d'éligibilité, chez les patients de moins de 65 ans et en bon état général, l'IMWG recommande (25) l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction comprenant trois molécules dont le bortezomib et un IMiD, en pratique l'association VTD (velcade, thalidomide, dexaméthasone), de 3 à 6 cycles avant

intensification thérapeutique par melphalan 200mg/m² et ASCT puis consolidation et/ou maintenance.

- Chez les patients âgés de 65 à 75 ans « very fit » (très bon état général), non éligibles cependant à l'intensification thérapeutique à haute dose, l'IMWG suggère (26) la possibilité d'une intensification thérapeutique à dose réduite (melphalan 100mg/m²) suivie d'une ASCT (grade B).
- En cas de non éligibilité à toute intensification thérapeutique puis ASCT, l'IMWG recommande (26) : chez les patients « fit » (bon état général) l'administration à dose optimale de MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) ou VMP (grade A), l'utilisation de MPT devant être privilégiée à cause de son administration orale et de son coût plus bas (grade C) ; chez les patients « unfit » l'administration à dose réduite de MPT ou VMP (grade C).

A la rechute, l'IMWG (76) propose de reproduire le même schéma thérapeutique qu'initialement en cas de longue rémission (20 à 24 mois) ou d'alterner pour les patients avec une durée de rémission plus courte (9 à 12 mois) (grade C). Les traitements de choix associant VD (ou bortezomib-pegylated liposomal doxorubicin) et lenalidomide-dexaméthasone (grade A).

L'imagerie joue un rôle pivot dans la prise en charge du MM. Elle est indispensable pour détecter l'atteinte osseuse qui est un critère de traitement, mais également les complications de cette atteinte osseuse (lésions ostéolytiques, fractures et complications médullaires à hauteur du rachis, ostéoporose...) qui représentent une cause importante de morbidité et de mortalité.

Historiquement, les radiographies standards du squelette étaient considérées comme la technique de référence mais les études réalisées depuis 10 ans ont établi les performances supérieures du CT corps entier (WBCT) faible dose, de l'IRM (CE ou du squelette pelvi-rachidien (IRM-PR)) ainsi que de la tomographie par émission de positons au ¹⁸fluoro-déoxy-glucose (TEP-FDG), l'IMWG recommandant en 2014 la réalisation d'une de ces imageries chez tous les patients porteurs de SMM. L'IRM-CE (ou

l'IRM-PR si l'IRM-CE n'est pas disponible) est considérée comme l'examen de référence pour le bilan initial du MM symptomatique (recommandations IMWG 2015).

Première partie : Imagerie morphologique dans le myélome multiple

1- Radiographies corps entier (WBXR)

Les lésions osseuses sont classiquement détectées sous forme d'atteintes ostéolytiques « à l'emporte-pièce » sur les os longs, plats et le crâne, caractérisées par de multiples lacunes ovalaires ou rondes sans structure interne visible, de tailles semblables et de contours nets sans réaction périphérique (*Figure 1*). Historiquement considérée comme l'imagerie de référence dans la détection des lésions osseuses du MM, cette technique explore l'ensemble du squelette, à moindre coût (<IRM, TEP-FDG, CT) et avec une dose absorbée faible. Les sites principalement touchés sont respectivement : les vertèbres (dans 65% des cas), les côtes (45%), le crâne (40%), les épaules (40%), le pelvis (30%) et les os longs (25%).

Cependant, certaines lésions sur les os longs peuvent se présenter sous la forme de simples encoches corticales internes (endosteal scalloping) difficiles à détecter, notamment aux stades précoces de la maladie, limitant nettement la sensibilité de l'examen. De plus, les lésions visualisées sur les radiographies standards peuvent être non spécifiques (étiologies bénignes d'ostéopénie : post-ménopause, prise de stéroïdes), l'interprétation est observateur dépendante, les clichés peuvent être fastidieux à effectuer (notamment en cas de zone douloureuse), enfin les radiographies ne sont pas indiquées dans l'évaluation thérapeutique compte-tenu de la persistance tardive des lésions après le début du traitement actif (27,28).

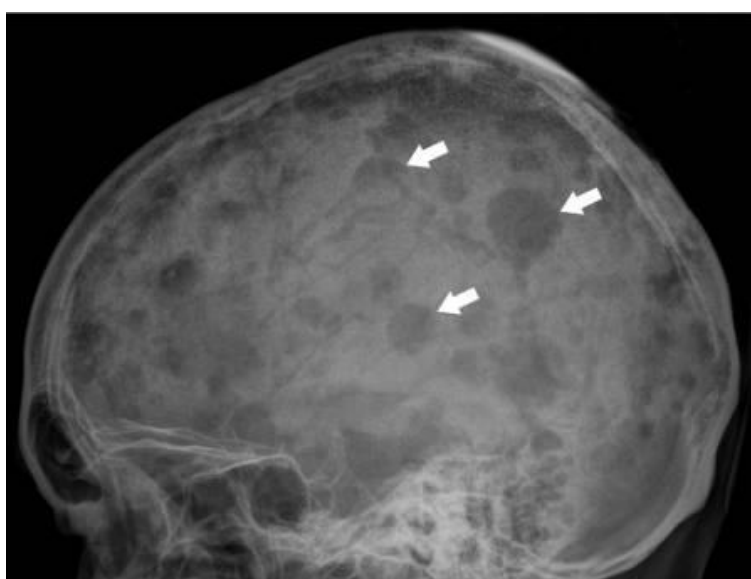


Figure 1 : Lésions ostéolytiques « à l'emporte-pièce » radiographiques

2- Tomodensitométrie corps entier (WBCT)

Cette technique n'est que peu pratiquée en routine. Elle permet l'exploration de l'ensemble du squelette, avec une sensibilité supérieure aux radiographies et également dans certains cas à l'IRM et à la TEP-FDG pour les petites lésions. Cette technique, nettement plus rapide que la réalisation des radiographies standards, permet d'objectiver le risque fracturaire et notamment de fracture « instable » (82, 83). Les lésions rachidiennes et leur extension aux parties molles adjacentes sont mieux caractérisées (*Figure 2*). De plus, cet examen permet de guider des biopsies, de planifier une intervention chirurgicale ou de la radiothérapie si nécessaire.

Cependant, cette technique demeure très irradiante (28) et globalement moins sensible que l'IRM ou la TEP-FDG, notamment à cause d'une sous-estimation des lésions intramédullaires sans atteinte corticale associée (29).

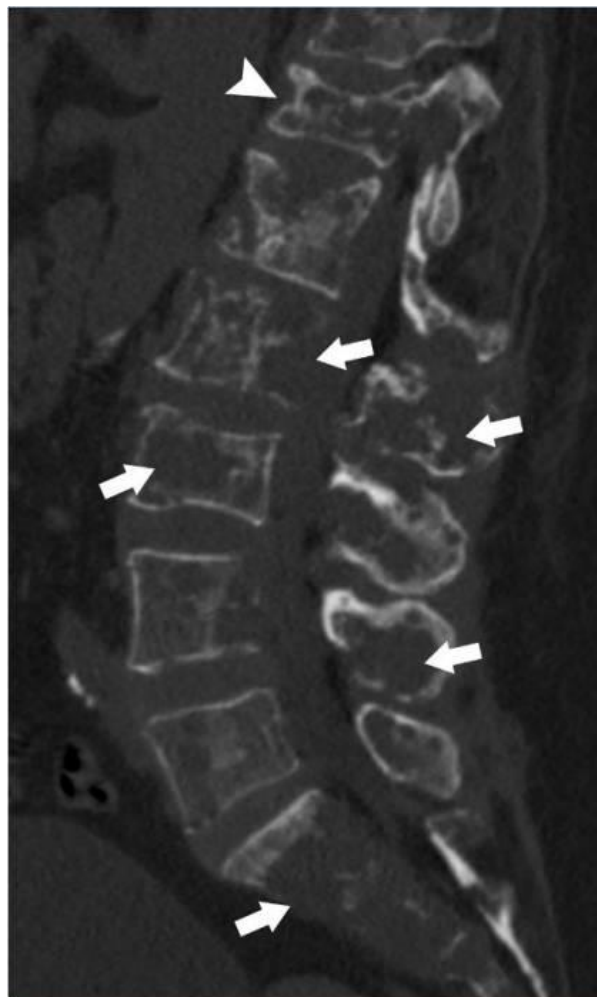


Figure 2 : Multiples lésions ostéolytiques sur TDM du rachis lombaire, certaines avec rupture du mur postérieur (notamment L2)

3- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM apporte de multiples informations sur les tissus mous et la moelle osseuse. Sa sensibilité de détection des lésions focales intra-médullaires est excellente, nettement supérieure à celle des radiographies (29,30). L'IRM constitue aussi l'examen de choix dans la détection des infiltrations ostéo-médullaires diffuses, permet l'analyse fine du système nerveux central, notamment en cas de compression médullaire ou des racines nerveuses, et joue un grand rôle dans les diagnostics différentiels de pathologies douloureuses (A noter par exemple une excellente sensibilité dans la détection des ostéonécroses aseptiques de la tête fémorale). De plus, l'IRM peut repérer les éventuels sites extra-osseux de dépôts de chaînes légères (notamment cardiaque).

L'IRM est une technique non irradiante et moins coûteuse que la TEP-FDG. Cependant, l'IRM-CE reste peu pratiquée à l'échelle nationale, sa durée d'acquisition est longue (environ 45 minutes) et certains patients (claustrophobes, porteurs de matériel métallique) demeurent inéligibles. L'IRM-PR, nettement plus pratiquée, a donc un champ de vu (FOV) limité par rapport à la TEP-FDG.

A- Technique

Il est recommandé dans l'exploration du squelette des patients atteints de MM les séquences suivantes (43) : Sagittale T1-TSE (turbo spin echo), T2-STIR (short time inversion recovery), axiale T1 et T2-TSE (exploration du pelvis), T1-Fatsat après injection de chélate de gadolinium.

Les séquences STIR (short tau inversion recovery) augmentent la sensibilité de détection des lésions en T2 en supprimant le signal physiologique élevé de la graisse (32).

Les nouvelles séquences de DWI (Diffusion weighted imaging) reflètent le mouvement des molécules d'eau dans les tissus mous, quantifié par l'ADC (apparent diffusion coefficient), qui dépend également de la perfusion dans le MM. Ces nouvelles séquences sont en développement mais elles permettraient de détecter avec une bonne sensibilité les régions envahies et surtout de mieux surveiller la réponse thérapeutique (84, 85).

La DCE-IRM (dynamic contrast enhanced MRI) permet, après injection de gadolinium, de détecter l'augmentation de la microcirculation (MVD, microvessel density) et de l'angiogenèse dans la moelle osseuse, reflétant dans le MM le degré d'infiltration médullaire (34) et permettant la surveillance de la réponse angiogénique à la thérapie.

B- Patterns

Le signal physiologique de la moelle osseuse (constituée principalement de graisse) est hyperT1-NormoT2 (31), quatre patterns IRM différents illustrant l'atteinte ostéo-médullaire du MM doivent être distingués :

- 1- Lésion focale : La lésion focale (LF) myélomateuse typique est hypoT1 (spin-echo) hyperT2, son diamètre doit être supérieur ou égal à 5 mm (*Figure 3*).
- 2- Infiltration diffuse : L'infiltration ostéo-médullaire diffuse (BMI) se présente sous la forme d'une moelle hypo-T1 hyper-T2-STIR (*Figure 4*). Sur les séquences injectées, un rehaussement des lésions d'au moins 40% en T1 est considéré comme pathologique (32).
- 3- Atteinte diffuse et focale : Combinaison de lésions focales + atteinte diffuse.
- 4- Atteinte « en poivre et sel » : On observe un aspect inhomogène ostéo-médullaire diffus (avec interposition d'îlots graisseux), se traduisant par un hyposignal T1, isosignal T2-STIR et un rehaussement de moins de 40% (32), l'ensemble évoquant une infiltration diffuse modérée (<20%).

L'IRM est la méthode de choix pour la détection des compressions médullaires (*Figure 5*), complications classiques de l'atteinte rachidienne, avec une sensibilité et une spécificité de 93 et 97% respectivement (33), avec un hypersignal T2 des sites de souffrance médullaire, hypoT1 dans les formes sévères.

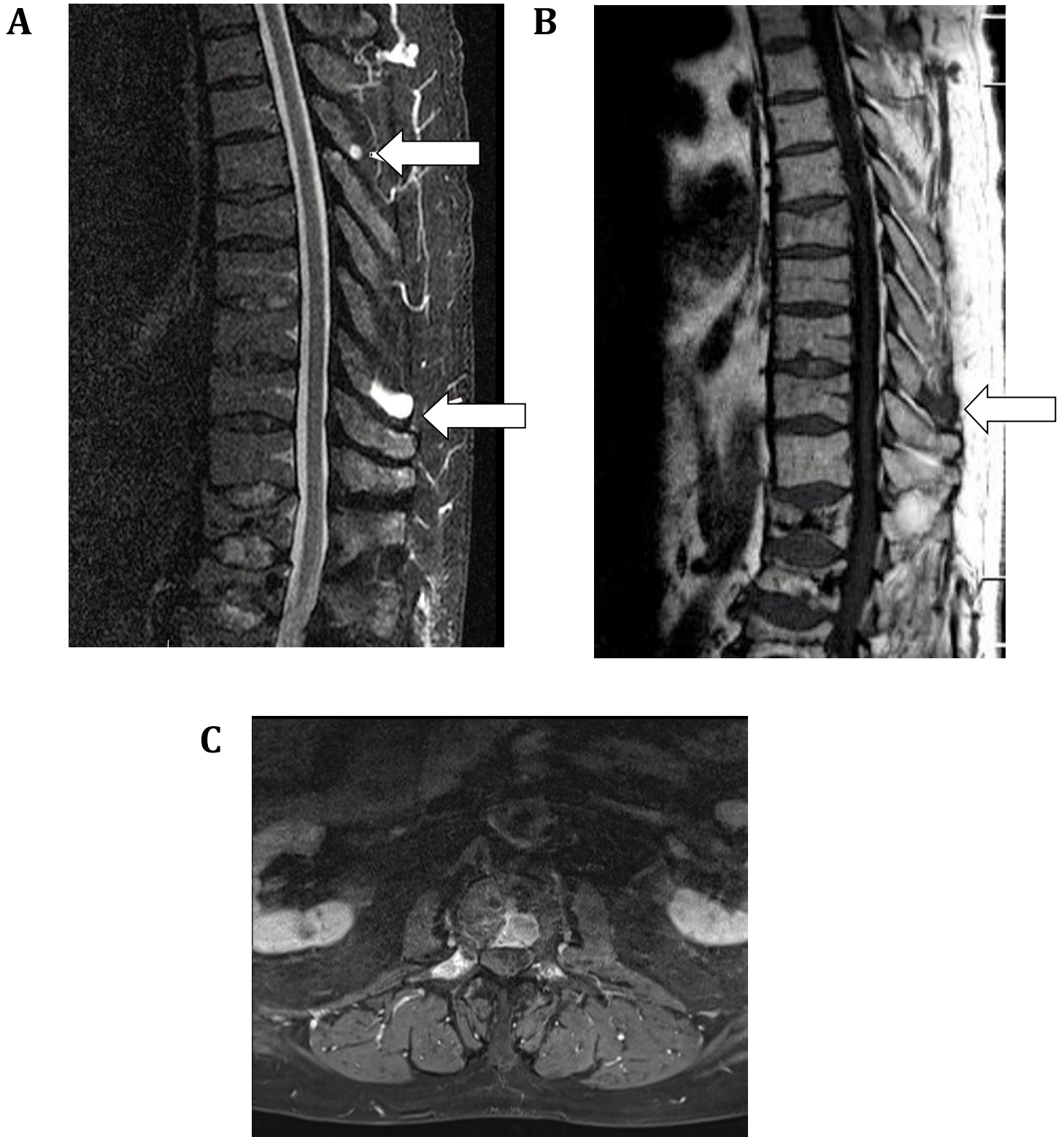


Figure 3 : Lésions focales myélomateuses des épineuses de T5 et T9 (A et B) en hypersignal T2-STIR (A) et hyposignal T1-TSE (B). Lésions focales d'une vertèbre lombaire (corps et pédicules) se rehaussant après injection de chélate de gadolinium en séquence T1 (C)

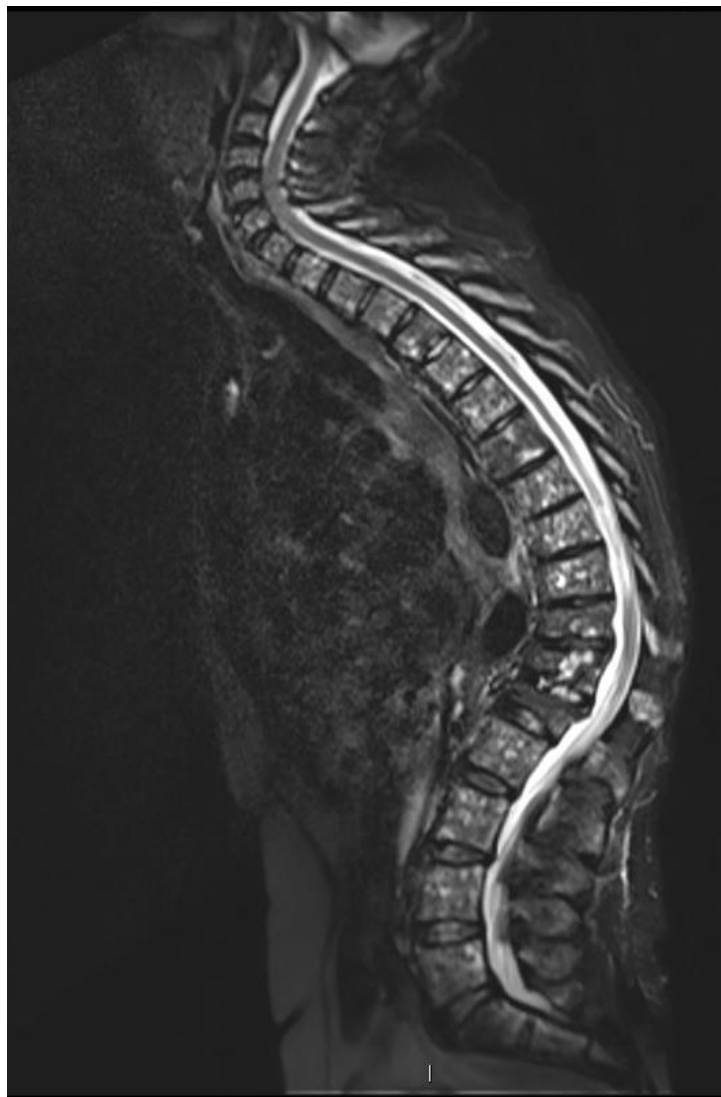
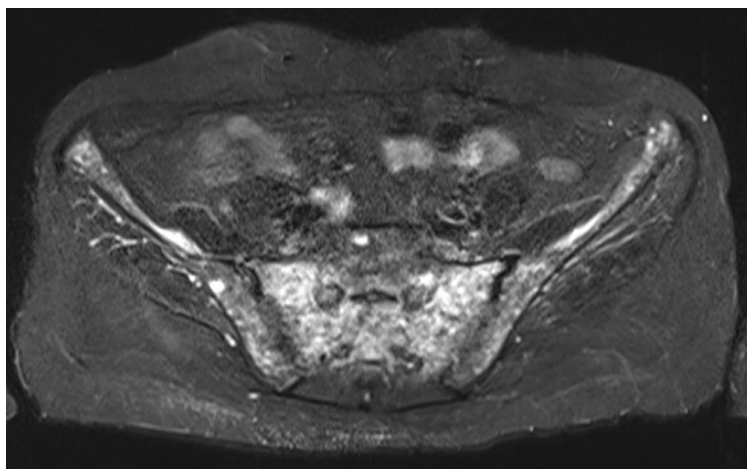
A**B****C**

Figure 4 : Aspect d'infiltration ostéo-médullaire diffuse avec moelle en hyposignal T1-TSE (A), hypersignal T2-STIR sur les séquences sagittales (B) et axiales (C)



Figure 5 : Importante épidurite responsable d'une compression du cône terminal et des racines de la queue de cheval à hauteur de T12-L1 sur séquence T2-STIR

C- Valeur pronostique

Une étude récente portant sur 429 patients atteints de MM symptomatiques (35) a démontré que la présence de plus de 7 LF était associée à une survie globale à 3 ans inférieure (73%) à celle des patients avec 0 à 7 LF (86%) ($P=0,04$). Une autre étude (36) a montré une différence de survie globale ($P=0,001$) entre les patients avec atteinte diffuse en IRM (24 mois) et ceux avec atteinte focale (51 mois) ou indemnes (56 mois) au diagnostic initial.

Le même groupe a rapporté la valeur pronostique de l'IRM dans une cohorte de 228 patients atteints de MM symptomatiques au diagnostic initial (37), montrant chez les patients avec BMI une survie inférieure à ceux avec autres patterns. De plus, la

combinaison d'un pattern d'atteinte diffuse en IRM avec un ISS à 3 et une anomalie de cytogénétique à « haut risque » identifiait un groupe de patients particulièrement à risque : médiane de survie = 21 mois et survie globale à 3 ans : 35%.

D- Réponse thérapeutique

Dans l'évaluation thérapeutique, les différentes études, notamment Bannas et al. (38), ont montré un pourcentage important de faux positifs en IRM conventionnelle, dû à la persistance de lésions non viables, en faisant une technique de second choix, moins performante que la TEP-FDG (détaillée plus loin). La DW-MRI pourrait présenter un intérêt dans cette indication. Dans une étude préliminaire (39), l'ADC moyen augmentait chez 95 % des patients répondeurs et baissait chez tous les patients non répondeurs (n=5 ; P=0,002). Une augmentation de l'ADC de 3,3% était associée à une réponse.

E- IRM dans le SMM

Les patients avec radiographies osseuses normales ont des lésions en IRM dans 20 à 50% des cas (40-42), et sont à haut risque de progression, requérant une thérapie après une médiane de 16 mois vs 43 mois avec IRM normale (P<0,01) (40). Hillengass et al. (41) ont montré chez 149 patients avec SMM que le risque de progression était plus élevé (médiane TTP = 13 mois et taux de progression à 2 ans = 70%) chez les patients avec plus d'une LF, y compris après ajustement aux autres facteurs de risque de progression.

F- Recommandations internationales et guidelines

- *Dans le MM symptomatique* : les recommandations internationales préconisent la réalisation d'une IRM-CE ou une IRM-PR si l'IRM-CE n'est pas disponible pour détecter la maladie osseuse au moment du bilan initial (43). L'IRM qui détecte une atteinte osseuse chez plus de 90% des patients présentant un MM symptomatique est considérée comme l'imagerie de référence (grade A ; 1). L'IRM-PR détectant environ 90 % des LF liées au MM peut être utilisée quand l'IRM-CE n'est pas disponible (grade B ; 1). L'IRM est la procédure de choix pour évaluer une lésion douloureuse et détecter une compression médullaire (grade A ; 1), elle est particulièrement utile dans l'évaluation des tassements vertébraux, surtout quand le MM n'est pas actif et que le risque de fracture ostéoporotique est élevé (grade B ; 1). Le nombre de LF en IRM (>7 ; Grade A) et la présence d'une atteinte diffuse (grade B ; 1) sont associés à une survie inférieure.

Dans l'évaluation thérapeutique, l'IRM pourrait aider à une meilleure définition des réponses complètes (RC) (grade D, consensus du panel d'expert ; 1). Néanmoins, en raison du nombre élevé de faux positifs, il est recommandé d'associer l'IRM à des méthodes d'imagerie détectant la maladie active, la TEP-FDG semble plus performante que l'IRM dans cette indication (43). Aussi, la réalisation systématique d'IRM dans le suivi des patients après traitements, en l'absence d'indications cliniques, est déconseillée. Des études cliniques sont nécessaires pour clarifier le rôle de l'IRM dans le suivi thérapeutique.

- *Dans le MM asymptomatique (SMM)* : il est également recommandé de réaliser une IRM : les patients présentant plus de 1 LF (> 1 LF) non équivoque (diamètre > 5 mm) doivent être considérés comme atteints d'un MM symptomatique nécessitant un traitement (grade B ; 1, 2). Chez les patients présentant des anomalies équivoques, le bilan peut être complété par un WBCT ou une TEP-FDG pour confirmer l'atteinte osseuse asymptomatique (8) et il est proposé de répéter l'IRM après 3 à 6 mois dans le suivi des patients afin de rechercher une progression (grade C ; consensus du panel d'experts ; 1), la biopsie de ces lésions est aussi encouragée.

- *Dans la MGUS* : l'IRM n'est pas recommandée en l'absence de signe clinique faisant suspecter une évolutivité vers un MM (43).

- *Dans le plasmocytome solitaire*, l'IRM doit être réalisée pour mieux évaluer l'extension locale de la lésion et révéler des lésions occultes sur le reste du squelette (grade A ; 1). La TEP-FDG a également montré son intérêt dans cette indication (44, 45).

Deuxième partie : Imagerie fonctionnelle (TEP-FDG) dans le myélome multiple

La TEP-FDG a été étudiée de façon plus récente que l'IRM chez les patients atteints de MM. Cette pathologie figure explicitement dans l'AMM européenne du FDG (EMA révision 2012). Même si en 2010 et en 2015, les experts de l'IMWG ne recommandent pas son utilisation systématique dans le bilan initial du MM symptomatique (8, 43, 46), les guidelines du NCCN version 2012 la recommandent dans certains cas « indiqués cliniquement » pour la stadification initiale et le suivi, en particulier en cas d'atteinte extra-osseuse. La TEP-FDG apporte des informations complémentaires à l'IRM ou au CT pour détecter l'atteinte osseuse initiale (8). Aussi, dans les critères révisés de 2014, la détection d'une ou plusieurs lésions ostéolytiques en TEP-FDG permet de définir une atteinte osseuse reconnue dans les critères CRAB et elle peut être proposée aux patients atteints de SMM si l'IRM n'est pas accessible ou non concluante (8).

1- Rappels techniques, patterns, critères d'interprétation

Rappels techniques : La TEP-FDG est une modalité d'imagerie fonctionnelle non invasive permettant d'étudier la distribution in vivo de ce traceur administré dans l'organisme. Couplée à la tomодensitométrie (TDM), la fusion d'images anatomiques avec des images fonctionnelles permet d'obtenir, en un seul examen, une information double (hybride).

Le 18F-FDG (*Figure 6*) est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18, émetteur β^+ . Ses propriétés physiques sont adaptées à une utilisation en routine clinique : période de 110 minutes et parcours moyen du β^+ de 0,6 mm. Sa synthèse est effectuée dans un cyclotron (non nécessairement sur le site de l'examen) et ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le 18F-FDG.

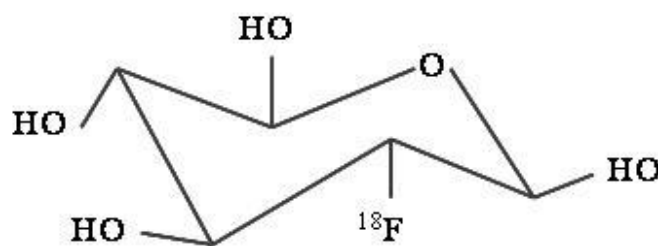


Figure 6 : La molécule de ^{18}F -FDG

Le positon émis perd la totalité de son énergie cinétique par collision avec les électrons du milieu. Cette collision entraîne une fusion des deux particules, et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons γ de 511 keV émis dans la même direction mais en sens opposé : il s'agit de la réaction d'annihilation (*Figure 7*).

La TEP consiste à détecter de façon simultanée les deux photons γ de 511 keV (détection en coïncidence) afin de déterminer le lieu de désintégration du radionucléide.

Après reconstruction tomographique et correction de l'atténuation des images TEP grâce aux images de transmission du TDM, les images morphologiques et fonctionnelles sont fusionnées.

En pratique, une activité de 3 MBq/Kg de ^{18}F -FDG est injectée en intraveineux direct chez le patient à jeun depuis au moins 6 heures, et les images sont enregistrées 1 heure après l'injection, en corps entier, bras le long du corps.

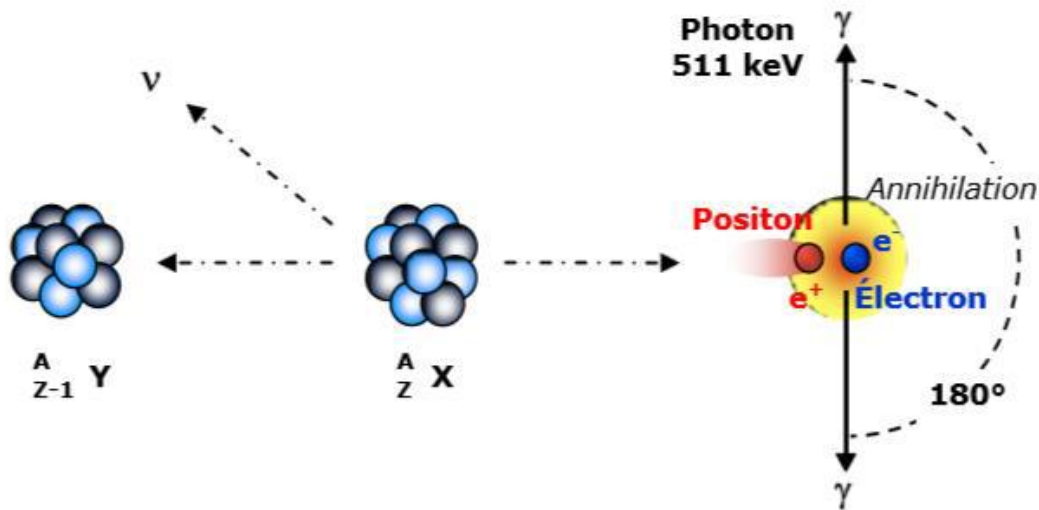


Figure 7 : La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation

Patterns : En situation normale, le métabolisme du FDG s'apparente à celui du glucose. Transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques (GLUT), le FDG devient le substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase qui le transforme en FDG-6 phosphate. Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane cellulaire et de diffuser dans le milieu extracellulaire. Le FDG-6P se retrouve donc en impasse métabolique et, ne subissant plus les autres étapes de la glycolyse, s'accumule dans la cellule (*Figure 8*).

Dans les cellules tumorales, cette accumulation est plus importante car ces dernières présentent une augmentation du transporteur GLUT-1 par hyper-expression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3) et également une augmentation de la glycolyse aérobie.

Cette différence de quantité de FDG intracellulaire entre tissu sain et tumoral permet d'identifier sur les images TEP des lésions néoplasiques.

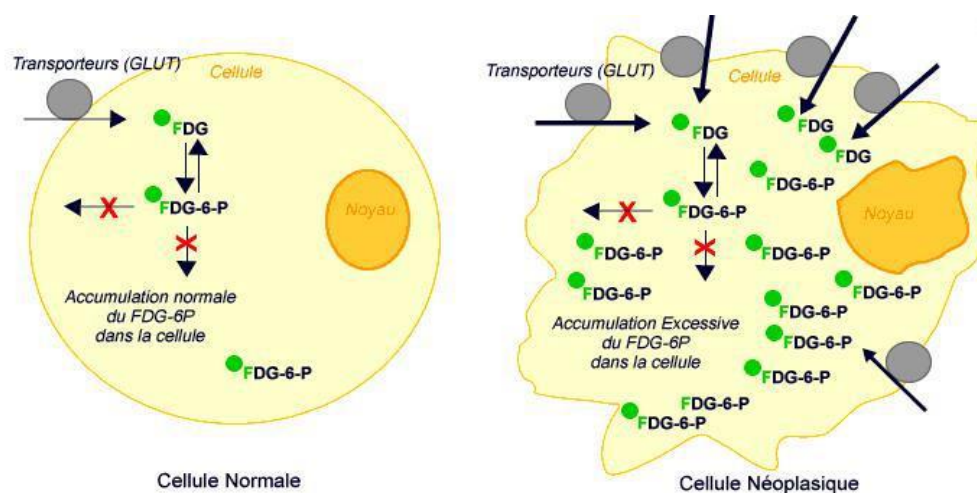


Figure 8 : Métabolisme du FDG

Dans le MM, les présentations classiques de l'atteinte ostéo-médullaire en TEP-FDG sont (62) :

- La ou les LF (*Figure 9*), avec hypermétabolisme focalisé sans nécessairement de lésion ostéolytique sur le TDM en regard (*Figure 10*).
- l'hyperfixation diffuse
- l'association de LF et d'une hyperfixation diffuse (*Figure 11*).

Les lésions extra-ostéo-médullaires (LEM) incluent (63) :

- Les localisations « vraies » (*Figure 12*) : ganglionnaires, viscérales, tissus mous (ST) : avec une valeur pronostique identifiée au diagnostic initial (54)
- Les envahissements par contiguïtés (*Figure 13*) (breakout lesions), dont la valeur pronostique n'a pas été clairement identifiée.

Critères d'interprétation : La principale limite de l'examen TEP-FDG est l'absence à ce jour de standardisation des critères d'interprétation visuels par des recommandations internationales consensuelles, et par conséquent le manque de reproductibilité inter-observateurs. Initialement, il avait été proposé de considérer toute zone d'accumulation focale osseuse du FDG avec une $SUV_{max} > 2,5$ comme pathologique. Cependant, ce cut-off n'a pas été validé dans plusieurs études prospectives (51, 52, 65). A partir des principales études prospectives publiées, ainsi que de l'expérience de leur équipe, C. Mesguich et al. (66) ont proposé des critères d'interprétation de la TEP-FDG aux différents stades de l'évaluation de la maladie (*Tableau 5*). Récemment, un groupe

d'experts italiens a proposé et testé dans une cohorte de 17 patients une échelle d'interprétation visuelle (basée sur l'échelle de Deauville utilisée dans les lymphomes (67)) (ItalianMyelomacriteria for Pet Use;IMPeTUs) (68) (*Tableau 6*). La reproductibilité inter-observateur dans cette petite série semble équivalente à celle observée dans les premiers essais de l'échelle de Deauville dans le lymphome, avec cependant une très grande disparité concernant les lésions du crâne.

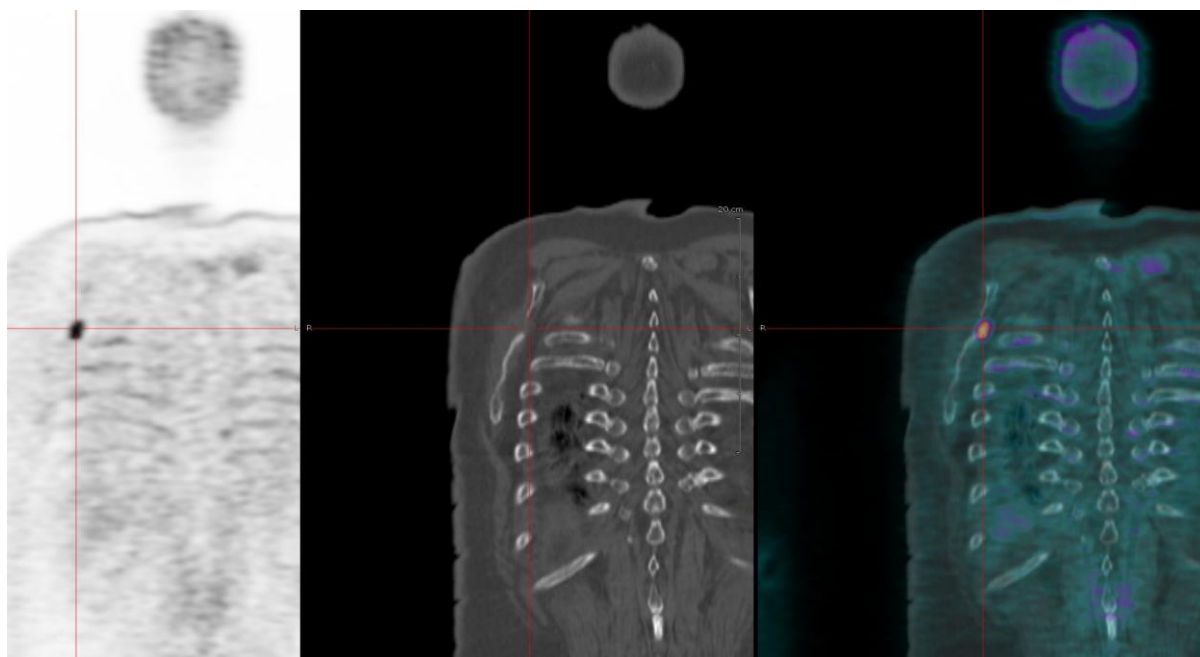


Figure 9 : Hypermétabolisme focal d'une lésion ostéolytique de la scapula droite

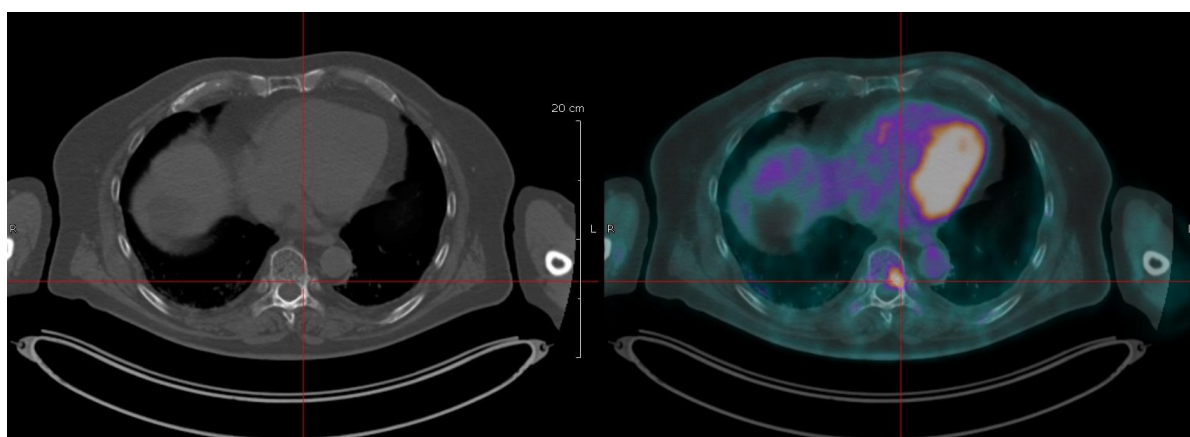


Figure 10 : Hypermétabolisme focal d'un corps vertébral thoracique. A noter l'absence de lésion ostéolytique sur le TDM en regard

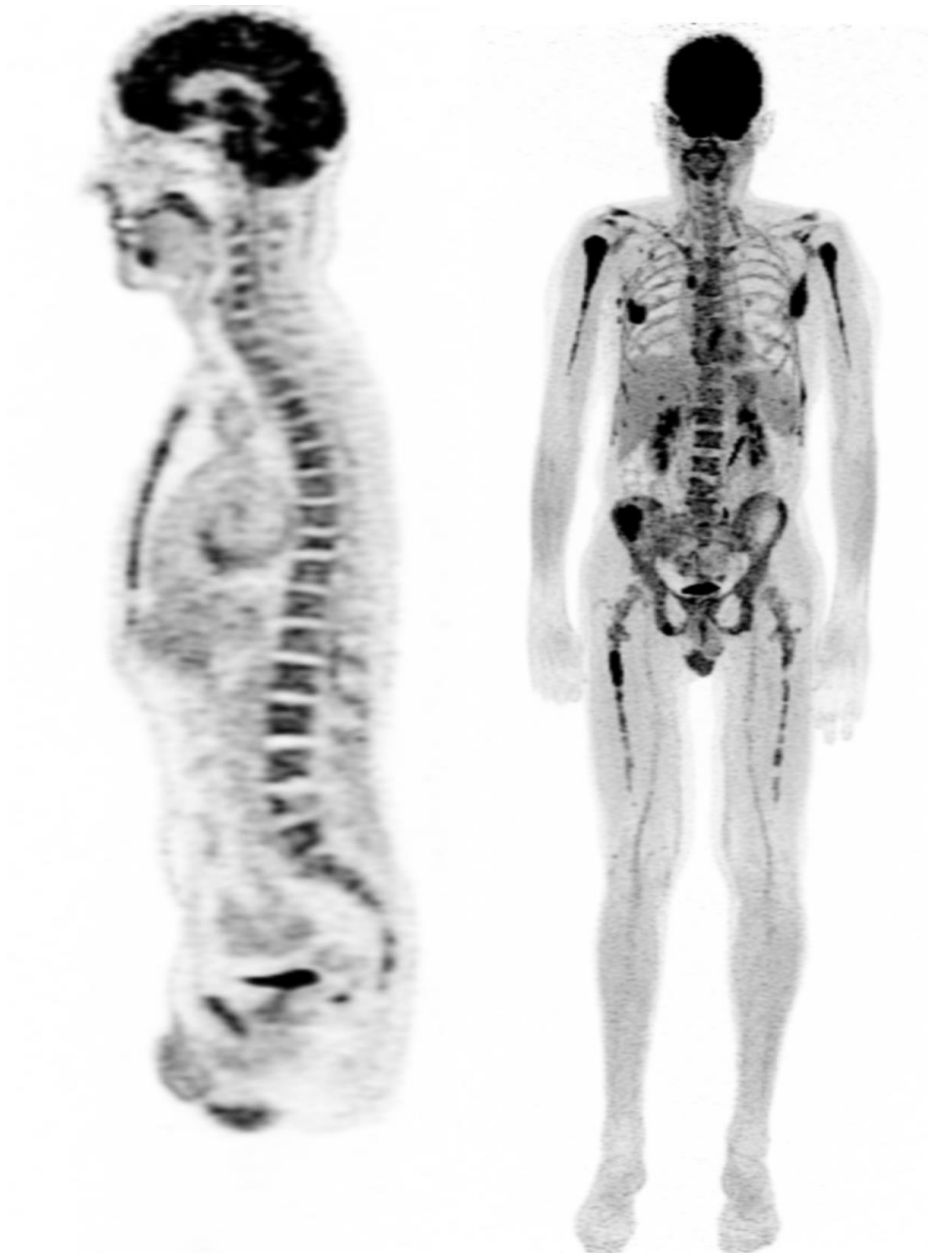


Figure 11 : Hypermétabolisme ostéo-médullaire diffus et lésions multifocales surajoutées

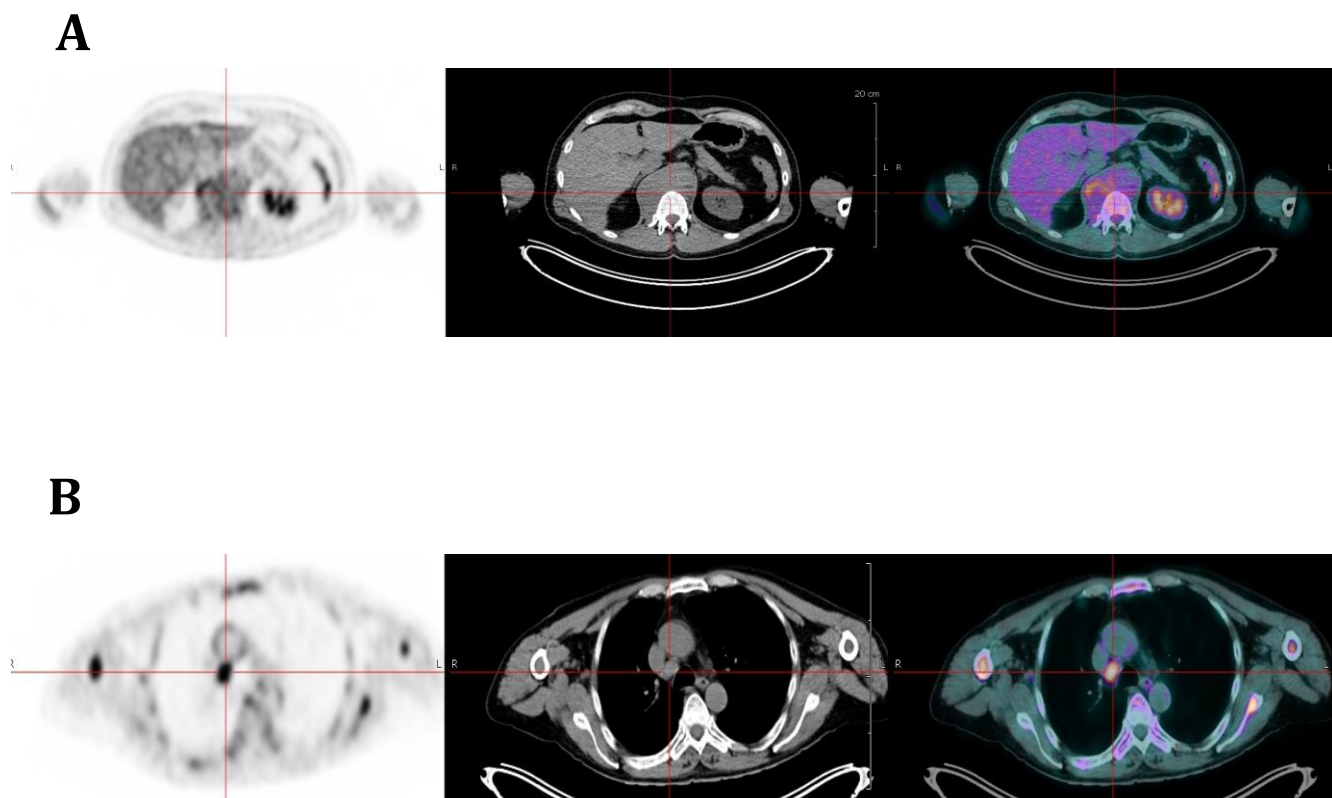


Figure 12 : Hypermétabolisme extra-ostéo-médullaire de l'espace infra-médiastinal postérieur droit (A) et de la loge de Baretz (B)

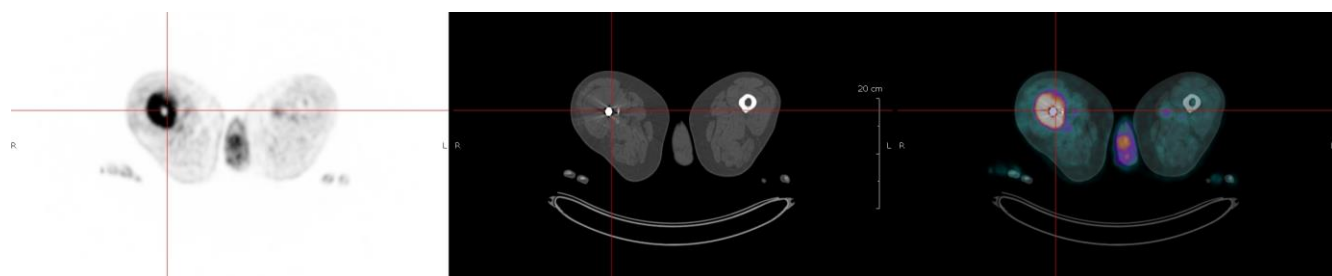


Figure 13 : Volumineuse lésion lytique hypermétabolique de la diaphyse fémorale droite envahissant par contiguïté les parties molles adjacentes

Tableau 5 : Recommandations pour l'interprétation de la TEP-FDG dans le myélome multiple

Patterns	Pre-therapy PET/CT	Post-therapy PET/CT	Potential false positive findings
Focal bone uptake	Positive: - FDG uptake > physiologic bone marrow uptake^a and/or > physiologic liver uptake^b with or without a corresponding CT finding Negative: - uptake corresponding to arthritic changes in the joints, osteophytes, seen on CT images - uptake at sites of kyphoplasty and prosthesis is usually negative but should be interpreted in the context of clinical information Equivocal: - uptake in rib fractures and any other bone fractures with sclerotic changes on the CT study.	Positive: - stable lytic lesion on CT, or new osteolytic lesion or no CT lesion with focal FDG uptake > physiologic liver uptake^b Negative: - uptake associated with a previously lytic CT lesion with development of a sclerotic rim with FDG uptake corresponding to the sclerotic change	- Post-traumatic - Osteoporotic fracture (vertebral body, ribs, sacrum) - Stress fracture (femoral head) - Bone infarct (femoral head) - DJD and arthritis process (costo-chondral joints, shoulder grid) - Kyphoplasty, orthopedic devices
Diffuse bone marrow uptake	Positive: - uptake in the axial and appendicular skeleton > liver uptake^c Negative: - uptake in the axial and appendicular skeleton ≤ liver uptake	Homogeneous uptake regardless of the intensity should be correlated with spine and pelvic MRI and laboratory data Positive heterogeneous uptake with grade exceeding that seen in the liver	Bone marrow stimulator injection less than 48 h before PET/CT^d

^a In lumbar spine and/or pelvis.
^b No known liver disease. In cases with known liver disease e.g. cirrhosis physiologic bone marrow uptake in the healthy lumbar spine or pelvis (non involved by disease) should be used as the reference site.
^c Regardless of this description for diffuse disease PET/CT is not a sensitive method and MRI correlation is recommended.
^d Injection of colony stimulators is not a common practice in MM.

D'après : Charles Mesguich et al. "State of the Art Imaging of Multiple Myeloma: Comparative Review of FDG PET/CT Imaging in Various Clinical Settings," European Journal of Radiology 83, no. 12 (December 2014): 2203–23, doi:10.1016/j.ejrad.2014.09.012.

Tableau 6 : Critères IMPeTUs

Lesion type	Site	Number of lesions (x)	Grading
Diffuse	Bone marrow ^a		Deauville five-point scale
Focal (F)	Skull (S)	x = 1 (no lesions)	Deauville five-point scale
	Spine (SP)	x = 2 (1 to 3 lesions)	
	Extraspinal (ExP)	x = 3 (4 to 10 lesions)	
		x = 4 (>10 lesions)	
Lytic (L)		x = 1 (no lesions)	
		x = 2 (1 to 3 lesions)	
		x = 3 (4 to 10 lesions)	
		x = 4 (>10 lesions)	
Fracture (Fr)	At least one		
Paramedullary (PM)	At least one		
Extramedullary (EM)	At least one	N/EN (nodal/extranodal) ^b	Deauville five-point scale

^a "A" if hypermetabolism in limbs and ribs

^b For nodal disease (N): C cervical, SC supraclavicular, M mediastinal, Ax axillary, Rp retroperitoneal, Mes mesenteric, In inguinal; For extranodal disease (EN): Li liver, Mus muscle, Spl spleen, Sk skin, Oth other

D'après : Cristina Nanni et al. "Image Interpretation Criteria for FDG PET/CT in Multiple Myeloma: A New Proposal from an Italian Expert Panel. IMPeTUs (Italian Myeloma Criteria for PET Use)," European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, October 16, 2015, doi:10.1007/s00259-015-3200-9.

2- Au diagnostic initial

La TEP-FDG permettant une exploration de la totalité du corps entier et du squelette, aurait une sensibilité de l'ordre de 90% pour la détection des lésions myélomateuses (47-49), sous forme d'atteinte ostéo-médullaire (LF, BMI, ou mixte) ou de LEM. La spécificité est de l'ordre de 75% (47,48), avec cependant des critères d'interprétation visuels non standardisés et donc une reproductibilité inter-observateurs non optimale, notamment entre les différentes études concernées par ces méta-analyses. La TEP-FDG permet la détection des LEM chez moins de 10% des patients au diagnostic, avec une sensibilité de 96% et spécificité de 78% (48).

La sensibilité de la TEP-FDG est supérieure au WBXR, montrant des lésions supplémentaires chez la moitié des patients avec cependant des faux négatifs pour les lésions de petites tailles détectées par les radiographies standards (50).

L'étude française IMAJEM (64) a comparé prospectivement dans une série de 134 patients avec MM symptomatiques traités dans l'essai clinique IFM-DFCI 2009, la sensibilité de détection respective des LF de l'IRM-PR et de la TEP-FDG au diagnostic initial. L'IRM-PR était positive dans 94,7% des cas et la TEP-FDG dans 91% des cas ($P=0,33$) révélant une sensibilité de détection équivalente.

Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés dans de plus petites séries (50, 51). La sensibilité de la TEP-FDG était comparable ou moindre que celle de l'IRM pour les atteintes rachidiennes diffuses mais permettait la détection de LF supplémentaires. Par ailleurs, la TEP-FDG permettait la détection de lésions supplémentaires médullaires ou extra-médullaires dans les régions non explorées par l'IRM. Une étude de 23 patients (52) a comparé l'IRM-CE et la TEP-FDG, montrant une sensibilité et une spécificité discrètement supérieures pour l'IRM-CE (68% vs 59% et 83% vs 75%), la combinaison des 2 examens positifs ayant une spécificité de 100%.

Une série importante portant sur 239 patients, traités de façon homogène en première ligne dans le programme de double autogreffe dit « total therapy » du groupe de Little-Rock, Arkansas, a comparé prospectivement la TEP-FDG et l'IRM pour évaluer la valeur pronostique respective de ces examens (53). En analyse multivariée, le seul examen d'imagerie associé de façon significative à un pronostic défavorable tant pour la survie

globale (OS) que pour la survie sans événement (PFS) était la TEP-FDG lorsque le nombre de LF était supérieur à 3 au diagnostic. Le nombre de LF sur l'IRM initiale (7 et plus) affectait la survie sans événement mais pas la survie globale.

Cette valeur pronostique du nombre de LF initiales a été confirmée dans une large série de 192 patients atteints de MM rentrant dans un programme de double autogreffe après une induction comprenant de la thalidomide et dexaméthasone (54). Dans cette étude, au moins 3 LF (44% des cas), une $SUV_{max} > 4,2$ (46% des cas), la présence de LEM (6%) affectaient négativement la PFS à 4 ans. La $SUV > 4,2$ et la présence de LEM étaient associées à une OS plus courte.

Dans une série plus réduite de 61 patients (55 MM et 6 PS) (55), une corrélation était retrouvée entre les LEM les plus fixantes, la fixation ostéo-médullaire ($P = 0,027$) et le score ISS ($P = 0,048$). La SUV_{max} ostéo-médullaire était corrélée à l'ISS ($P = 0,013$). Les 44 patients positifs en TEP-FDG avaient une survie estimée à 5 ans inférieure (61%) aux 11 patients TEP-FDG négatifs tous vivants à 5 ans ($P = 0,01$). En analyse multivariée, seules les LEM intenses avaient une valeur pronostique sur la survie globale ($P = 0,03$).

Une évaluation pré-thérapeutique du volume métabolique total des LF et des LEM (MTV_{WB}) chez 47 patients (56) montrait une association significative avec la PFS ($74,7 \pm 19,3$ vs. $29,8 \pm 5,1$ mL, $P = 0,009$) et l'OS ($123,2 \pm 30,6$ vs. $28,9 \pm 4,2$ mL, $P = 0,0001$). Les meilleurs cut-offs discriminants obtenus par courbes ROC étaient : pour la PFS de 42,2 et pour l'OS de 77,6 mL.

Une étude comparant la TEP-FDG et l'IRM-PR dans une petite série de 33 patients concluait que la TEP-FDG avait une valeur pronostique supérieure à l'IRM (57). En analyse uni et multivariée, les LF et les atteintes diffuses en TEP-FDG affectaient la PFS ($P = 0,0006$) alors que la survie globale n'était affectée que par les FL ($P = 0,001$). Les données de l'IRM n'étaient pas prédictives en multivarié.

Dans le SMM, plusieurs publications récentes montrent clairement qu'une TEP-FDG positive (LF sans lésion ostéolytique sous-jacente) est associée à une évolution rapide vers le MM symptomatique.

Dans une série de 122 patients atteints de SMM, Siontis et al. (69) ont montré que la probabilité de progression dans les 2 ans des patients TEP positive (hyperfixation avec ou sans lésion lytique sur le TDM en regard) était de 75% vs 30% chez les patients TEP négative, sans thérapie (médiane de progression : 21 mois vs 60 mois ; $P=0,0008$). Parmi les patients TEP positive, la probabilité de progression était de 87% à 2 ans lorsque les foyers hyperfixants étaient accompagnés de lésion ostéolytique ($n=16$) vs 61% dans les cas sans lésion ($n=9$). Dans une étude prospective de 120 patients, Zamagni et al. (70) ont mis en évidence un taux de progression vers le MM symptomatique à 2 ans des patients avec TEP positive (LF sans atteinte ostéolytique en regard sur le TDM) de 58 % vs 33 % pour les patients avec TEP négative.

3- Evaluation thérapeutique

L'obtention d'une rémission complète métabolique (RCM) en TEP-FDG lors de l'évaluation intermédiaire avant autogreffe ou après autogreffe est associée avec une meilleure survie.

Bartel et al. montraient en 2009 (53) que la normalisation de la fixation du FDG des LF après les cycles initiaux de chimiothérapie (induction) et avant la procédure d'autogreffe était associée à une meilleure PFS et OS. Confrontée aux profils génétiques (GEP), la RCM avant autogreffe conférait une meilleure OS chez les patients à bas risque et une meilleure PFS chez les patients à haut risque. La même équipe rapportait en 2013 (58) chez des patients traités selon le même protocole intensif (Total Therapy 3) la valeur pronostique de la TEP-FDG précoce réalisée au jour 7 de l'induction dans une série de 302 patients, 277 d'entre eux ayant aussi une étude du GEP. La TEP-FDG était comparée aux radiographies et à l'IRM. L'analyse multivariée concluait qu'un nombre de 3 LF sur la TEP-FDG à J7 était associé à une PFS et une OS inférieure même dans le groupe de patients à haut risque selon le GEP, la TEP-FDG pouvant être considérée comme un futur outil d'adaptation thérapeutique précoce.

Dans la série italienne de 192 patients (54), la persistance d'une $SUV_{max} > 4,2$ après l'induction thérapeutique était associée à une PFS réduite. Trois mois après l'autogreffe, une RCM était obtenue chez 65% des patients, avec une PFS et une survie globale à 4 ans supérieures à celles des patients TEP-positifs. De façon intéressante, 23% des patients obtenant une RC selon les critères conventionnels étaient considérés TEP-positifs.

L'analyse multivariée montrait que le statut TEP après autogreffe était un facteur pronostique indépendant sur la PFS.

Cette même équipe de Bologne confirmait ces résultats en 2015 (59), dans une série de 282 patients atteints de MM symptomatique traités en première ligne entre 2002 et 2012, avec un suivi moyen de 67 mois. Après traitement, une RCM était obtenue chez 70% des patients alors que les méthodes conventionnelles concluaient à 53% de RC. La négativité de la TEP affectait la PFS et l'OS positivement. Chez 12% des patients ayant rechuté, la progression osseuse était uniquement détectée par la TEP-FDG réalisée dans le suivi systématique et l'analyse multivariée montrait qu'une $SUV_{max} > 4,2$ après le traitement de première ligne était un facteur indépendant prédisant la progression sur l'imagerie métabolique.

L'intérêt de la TEP en post-autogreffe a également été rapporté en 2013 dans une série prospective de 107 patients évalués par TEP-FDG 3 mois après l'autogreffe puis tous les 6 à 12 mois dans le suivi (60). Les patients étaient classés en groupe 1 (rechute) et groupe 2 (absence de rechute). Dans le groupe 1, la durée de la réponse étaient plus longue quand la TEP était négative (27,6 mois) que quand elle était positive (18 mois) ($P = 0,05$), avec pour les patients TEP positive une SUV_{max} inversement corrélée à la durée de la réponse ($P < 0,01$). Dans le groupe 2, 27 patients avaient une TEP-FDG négative et 13 positive mais la SUV_{max} restait stable dans le suivi.

Dans le suivi thérapeutique, les performances de la TEP-FDG sont supérieures à celles de l'IRM. Dans l'étude comparative de 2007 de l'équipe de Bologne (50), la TEP et l'IRM étaient comparées chez 23 patients en post autogreffe montrant un nombre supérieur de RC en TEP (15 patients) qu'en IRM (8 patients), suggérant déjà des résultats faussement positifs en IRM et donc une spécificité diminuée dans cette indication. Ces résultats étaient confirmés dans la série de Bartel (53), avec à 18 mois du traitement 92% des patients considérés en RC en TEP-FDG (absence de LF et de LEM) et seulement 29% en IRM (résolution des LF), ce taux de RC atteignant 59% à 48 mois.

En 2013, Derlin et al. (61) comparaient chez 31 patients la TEP-FDG et l'IRM-CE pour déterminer la rémission en post-autogreffe. Une sensibilité de 50%, spécificité de 86 %, valeur prédictive positive de 62 % et négative de 78 %, avec exactitude de 74 % étaient

rapportées avec la TEP-FDG contre respectivement 80 %, 38 %, 38 %, 80%, et 52 % pour l'IRM-CE, montrant que la TEP-FDG était plus performante que l'IRM-CE pour déterminer la rémission.

L'étude française IMAJEM (64) confirme la supériorité de la TEP-FDG par rapport à l'IRM dans l'évaluation thérapeutique des patients atteints de MM en première ligne thérapeutique. En effet, la normalisation de la TEP-FDG après 3 cycles de chimiothérapie d'induction était associée à une meilleure PFS (79% à 30 mois vs 60% pour les TEP positives ; $P=0,04$), au contraire de l'IRM. La normalisation de la TEP-FDG avant thérapie de maintenance était également corrélée à une PFS (75,9% à 30 mois vs 54,4% pour les TEP positives ; $P=0,00004$) et une OS (94,6% à 30 mois vs 69,9% pour les TEP positives ; $P=0,01$) plus longues, au contraire de l'IRM qui posait le problème du grand nombre de faux-positifs dans le suivi (93% d'IRM positives après 3 cycles de VRD vs 55% de TEP-FDG, 83% d'IRM positives avant thérapie de maintenance vs 21% de TEP-FDG).

4- Rechute

L'intérêt de la TEP-FDG a peu été évalué dans le contexte de rechute. Il existe à ce jour une seule étude spécifiquement dédiée aux patients atteints de MM suspects de rechute après autogreffe (71). Il a été montré dans une petite série de 37 patients que l'absence de foyer avide de FDG était un facteur pronostique favorable sur le temps jusqu'à la progression (TTP) et l'OS ($P<0,01$). La présence de plus de 10 LF était corrélée au TTP ($P<0,01$) et à la survie globale ($P<0,05$), l'intensité de la fixation du FDG et la présence de LEM à un TTP plus court ($P=0,037$ et $P=0,049$, respectivement). Le résultat de la TEP-FDG induisait un changement de la prise en charge dans 30% des cas.

Troisième partie : Etude clinique

1- Introduction

Une seule publication (71) rapportant spécifiquement l'intérêt de la TEP-FDG chez les patients suspects de rechute, le travail réalisé dans le cadre de cette thèse évaluait l'intérêt pronostique de la TEP-FDG dans le bilan de rechute du MM, dans le cadre d'une étude rétrospective monocentrique concernant 45 patients traités au CHU de Nantes pour un MM, initialement de manière maximale pour l'âge (avec ou sans intensification thérapeutique et auto ou allogreffe), avec rechute suspectée ou confirmée biochimiquement.

2- Matériels et méthodes

A- Patients

Nous avons inclus rétrospectivement 45 patients atteints de MM, initialement traités selon les recommandations de l'IMWG (avec ou sans intensification thérapeutique selon l'âge), ayant eu une TEP-FDG entre janvier 2010 et Septembre 2015 à la rechute confirmée par une augmentation de l'immunoglobuline monoclonale sérique (et/ou du ratio de chaînes légères libres sérique (FLC) : κ/λ ratio) selon les définitions de l'IMWG (76), ou hautement suspectée de par l'apparition de symptômes cliniques évocateurs (Critères CRAB : Douleurs osseuses ou hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie).

B- Acquisition de la TEP-FDG

Après 6 heures de jeûne, 3MBq/kg de FDG ont été injectés en intraveineux (après vérification de la glycémie). Après 1 heure de repos, la TEP-FDG corps entier était réalisée sur la même machine pour tous les patients, une Siemens Biograph mCT (matrice d'image de 200×200 pixels (4.0×4.0 mm²) avec épaisseur de coupe de 2.0 mm soit taille de l'image reconstruite de : 4.0×4.0×2 mm³.

C- Analyse de la TEP-FDG

Analyse visuelle : Les critères de positivité de la TEP-FDG pour une atteinte osseuse étaient ceux appliqués dans les principales études prospectives (53, 54). Une LF était définie comme une zone d'accumulation focale osseuse du traceur, plus intense que le bruit de fond ostéo-médullaire physiologique adjacent, sur au moins 2 coupes consécutives, avec ou sans lésion ostéolytique en regard sur le TDM, en excluant toutes

les anomalies de fixation générées par des pathologies ostéo-articulaires bénignes (arthrose et autres pathologies mécaniques, fractures post-traumatiques, remaniements non spécifiques sur matériel prothétique ou d'ostéosynthèse notamment).

Les LF ont été séparées en 2 groupes : lésions totales et lésions du squelette appendiculaire (LFP).

Le BMI était défini comme une hyperfixation diffuse du squelette axial et périphérique, supérieure au bruit de fond hépatique.

Une LEM était définie par une zone d'accumulation focale extra-osseuse (ganglions, viscères ou tissus mous) du traceur, non contigüe à l'os sur le TDM (considérée dans ce cas comme une atteinte para médullaire équivalente d'une LF).

Analyse quantitative : Différentes variables quantitatives ont été recueillies à partir des données TEP. La valeur maximale de SUV (SUV_{max}) a été mesurée pour les LF (SUV_{maxLF}), le BMI (SUV_{maxBMI}) et les LEM (SUV_{maxLEM}). Le volume métabolique tumoral (MTV) et le total lesion glycolysis (TLG) de la lésion la plus fixante ainsi que le volume métabolique tumoral total (MTV_{WB}), calculé par la somme des MTV des LF et des LEM de l'ensemble de l'examen ont été mesurées en utilisant PlanetOnco (Dosisoft, France). La technique de segmentation utilisée afin de calculer les volumes fonctionnels (MTV et TLG) mettait en jeu un seuil dit « adaptatif », selon la méthode proposée par Vauclin et al. (74).

D- Analyses statistiques

La survie globale (OS) a été mesurée de la date de la TEP-FDG jusqu'au décès lié à la maladie. La date des dernières nouvelles correspondait à la dernière consultation connue.

La survie sans progression (PFS) a été mesurée de la date de la TEP-FDG jusqu'à la rechute (en cas de réponse complète préalable (CR)) ou la progression (en cas de très bonne réponse partielle (VGPR) ou de réponse partielle (PR)), définie par les critères consensuels de l'IMWG (76) (rechute par la réapparition de l'Ig monoclonale sur l'EPP et progression par une augmentation de sa concentration sérique de 25% par rapport au nadir (avec augmentation absolue au moins supérieure à 5g/L), de sa concentration urinaire, du pourcentage d'infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse (au moins supérieur à 10%) et/ou du ratio de chaînes légères libres sériques (augmentation

absolue ≥ 100 mg/L) (77)) et/ou la réapparition de critères CRAB, incluant l'apparition de nouvelles LF ou LEM sur une TEP-FDG.

De multiples paramètres de la TEP-FDG (positivité ou négativité, variables TEP qualitatives (BMI, LEM) et quantitatives (nombre de LF, nombre de LFP, $SUV_{max}LF$, $SUV_{max}LEM$, $SUV_{max}BMI$, MTV, TLG, MTV_{WB}) ont été recueillis, ainsi que les facteurs pronostiques biologiques internationaux au diagnostic initial ($\beta 2M$ et albumine sériques pour calculer l'ISS) et recherche en fluorescence *in situ* hybridization (FISH) de del(13q), t(4; 14) et del(17p) (*Tableau 7*).

La PFS et l'OS ont été calculées grâce à des courbes de Kaplan-Meier et les comparaisons de survie entre les différents groupes ont été effectuées par des tests du log-rank.

Des analyses uni- et multivariées utilisant le modèle de régression de Cox ont été réalisées afin d'isoler des facteurs pronostiques parmi les différents paramètres de la TEP-FDG (sus-cités) et les facteurs pronostiques biologiques internationaux.

Pour les variables TEP-FDG quantitatives, les valeurs cut-offs pronostiques ont été déterminées après application de multiples tests du log-rank jusqu'à obtention des valeurs discriminantes les plus statistiquement significatives.

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SAS v.9.4. Les valeurs quantitatives étaient exprimées sous la forme moyenne $\pm$ écart-type ou médiane avec valeurs minimales et maximales associées.

Une valeur de $P < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3- Résultats

A- Population

Les caractéristiques cliniques des patients inclus sont résumées dans le *Tableau 7*. L'âge médian était de 61 ans (33 à 80). Le score ISS était disponible dans 41/45 cas et 17 patients (37,8%) étaient stade II-III. La recherche d'anomalie cytogénétique en FISH sur cellules plasmocytaires ostéo-médullaires CD138+ a été effectuée chez 39 patients : la del(13q), t(4 ; 14) et la del(17p) étaient retrouvées chez 8, 2 et 4 patients, respectivement.

Trente-deux patients (71,1 %) avaient été initialement traités par 1(28/45 (62,2%)) ou 2 (4/45 (8,9%)) autogreffes de cellules souches hématopoïétiques et 4 patients (8,9%) avaient reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Neuf patients (20,0%) n'avaient reçu que de la chimiothérapie systématique, incluant les nouvelles thérapies,

sans intensification thérapeutique.

La durée médiane entre le diagnostic initial de MM et la TEP-FDG était de 42,2 mois (5 à 169). La TEP-FDG était réalisée à la première rechute confirmée et/ou suspectée chez 28 patients (62,2%) et à la *én*ième (2 à 5) pour les autres (37,8%).

Onze patients (24,4%) n'avaient pas d'augmentation de l'Ig monoclonale sur l'électrophorèse des protides sériques (EPP) ni élévation des chaines légères libres sériques, les autres (75,6%) étaient en rechute/progression biochimique selon les définitions de l'IMWG (76).

Au cours du suivi post TEP-FDG, 25 patients (55,6%) ont rechuté ou progressé et 8 patients (17,8%) sont décédés spécifiquement du MM. Parmi les survivants, la médiane de suivi après TEP-FDG était de 18 mois (1 à 64) et la durée médiane jusqu'à la rechute/progression de 13 mois (2 à 56). Parmi les patients décédés durant le suivi, la durée médiane jusqu'au décès était de 19 mois (7 à 28).

Tableau 7 : Caractéristiques patients (N = 45)

Variable	Nombre de patients	% de patients
ISS		
stage I	24	53,3
stage II-III	17	37,8
non réalisé	4	8,9
FISH		
del(13q)	8	17,8
del(17p)	4	8,9
t(4 ; 14)	2	4,4
non réalisé	6	13,3
Traitements antérieurs		8,9
AutoSCT	32	71,1
Simple	28	62,2
Double	4	8,9
AlloSCT	4	8,9

ISS signifie international staging system; FISH, fluorescence *in situ* hybridization; del, deletion; t, translocation; AutoSCT, autologous stem cell transplantation; AlloSCT, allogenic stem cell transplantation

B- TEP-FDG

Les résultats des TEP-FDG réalisées sont résumés dans le *Tableau 8*. Onze patients avaient une TEP négative et 34 (75,6%) une TEP positive, avec au moins une LF dans tous les cas, et un nombre maximal de LF de 65 (valeur médiane de 4). La valeur médiane de LFP était de 1 (0 à 25). Un BMI était observé dans 8 cas (23,5%), et au moins

une LEM était retrouvée chez 7 patients (20,6%), tous présentant également des LF. La SUV_{max}^{FL} était chez tous les patients supérieure à la SUV_{max}^{BMI} et à la SUV_{max}^{LEM} , avec une valeur médiane de 8,8 (2,6 à 57,2).

Les valeurs médianes de MTV_{WB} , MTV, et TLG étaient respectivement de 27,8 cm³ (2,1 à 231,3), 4,8 cm³ (0,01 à 41,8) et 18,3 (1,3 à 1120,7).

Six des 11 patients (54,5%) sans anomalie de l'EPP ni du dosage des chaînes légères libres sériques avaient une TEP-FDG positive. Parmi ces patients, il existait 2 MM non sécrétant mais également 4 MM sécrétant (2 à chaînes légères d'isotype κ et 2 à chaînes lourdes IgG κ et IgGA λ).

Tableau 8 : Résultats de la TEP-FDG chez les 34 patients positifs

Variable	
Nombre de patients avec LF	34
Nombre de LF par patient (<i>médiane, range</i>)	4 (1 à 65)
Nombre de LFP par patient (<i>médiane, range</i>)	1 (0 à 25)
SUV_{max}^{LF} (<i>médiane, range</i>)	8,8 (2,6 à 57,2)
Nombre de patients avec LEM	7
SUV_{max}^{LEM} (<i>médiane, range</i>)	11,1 (2,9 à 16,2)
Nombre de patients avec BMI	8
SUV_{max}^{BMI} (<i>médiane, range</i>)	6,06 (5 à 10,75)
MTV_{WB} (cm ³) (<i>médiane, range</i>)	27,8 (2,1 à 231,3)
MTV (cm ³) (<i>médiane, range</i>)	4,8 (0,01 à 41,8)
TLG (<i>médiane, range</i>)	18,5 (1,3 à 1120,7)

LF signifie lésion focale osseuse ; LFP, lésion focale du squelette appendiculaire ; LEM, maladie extra-ostéo-médullaire ; BMI, envahissement ostéo-médullaire diffus ; MTV_{WB} , metabolic tumor volume (whole body) ; TLG, total lesion glycolysis.

C- Statut TEP-FDG et survie

Dans l'ensemble de la cohorte, la PFS cumulée à 2 ans était de 63% pour les patients TEP-FDG négative vs 25% pour ceux TEP-FDG positive. En analyse univariée, la positivité de la TEP-FDG était significativement associée à une PFS plus courte ($P=0,008$) (*Figure 14*), 23/34 patients (67,6%) TEP-FDG positive ayant rechuté dans le suivi (médiane : 13 mois, de 2 à 56) versus 2/11 patients (18,2%) avec TEP-FDG négative.

Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre l'ISS (HR : 1,43 ; 95% IC : 0,42–4,89 ; $P=0,57$), la présence d'une del(17p) et/ou t(4; 14) (HR: 0,37; 95% IC: 0,09-1,60; $P=0,18$) ou la présence d'une del(13q) (HR: 0,93; 95% IC: 0,34-2,55:

P=0,88) et la PFS.

En analyse multivariée, la positivité de la TEP-FDG réduisait significativement la PFS (P=0,02), au contraire de l'ISS et des anomalies cytogénétiques (*Tableau 9*).

La PFS des patients en première rechute n'était pas significativement supérieure à celle des sujets au moins en 2^{ème} rechute (P=0,92).

Les 8 patients (17,8%) décédés durant le suivi avaient tous une TEP-FDG positive, avec une OS à 2 ans estimée à 68% versus 100% pour ceux avec TEP-FDG négative (aucun décès constaté durant le suivi), sans significativité statistique cependant (P=0,13). Les autres paramètres testés (ISS, cytogénétique) n'affectaient pas l'OS.

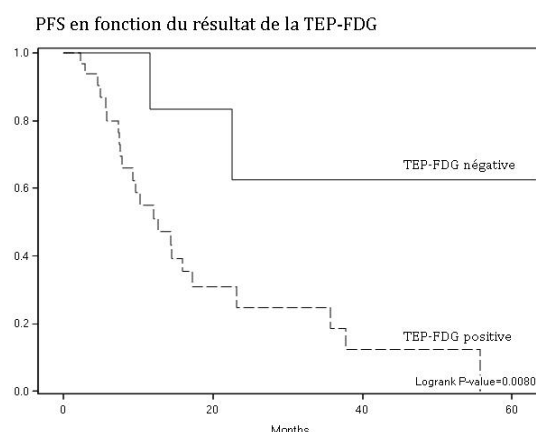


Figure 14 : PFS en fonction du résultat de la TEP-FDG

Tableau 9 : Analyse multivariée (modèle de Cox) de la PFS dans l'ensemble de la cohorte

Variable	HR (IC95%)	P
TEP-FDG positive	10,67 (1,39-81,87)	0,02
Del(17p) et/ou t(4 ;14)	0,36 (0,08-1,60)	0,18
ISS stade II/III	1,43 (0,40-5,10)	0,58

ISS signifie international staging system; Del, deletion; t, translocation; HR, hazard ratio; IC, intervalle de confiance.

D- Valeur pronostique des différentes variables TEP-FDG

- PFS

Dans la population avec TEP-FDG positive (N=34), l'analyse univariée a montré la valeur pronostique défavorable sur la PFS de différentes variables (*Tableau 10*) :

- un nombre de LF $\geq$ 17,
- un nombre de LFP $\geq$ 4,
- le degré d'intensité de captation du FDG (SUV_{max}LF)
- et un TLG $\leq$ 24.22 (*Figure 15*).

En effet, la médiane de PFS était de 5 mois pour les patients avec $\geq$ 17 LF ou $\geq$ 4 LFP vs 14 mois pour ceux avec $<$ 17LF (P $<$ 0,001) ou $<$ 4 LFP (P=0,0034), elle était de 10 mois pour les sujets avec un TLG $\leq$ 24.22 vs 23 pour ceux avec TLG $>$ 24.22 (P=0,0074).

La SUV_{max}LF était également une variable TEP affectant défavorablement la PFS (P=0,04), celle-ci diminuant de façon continue quand la SUV_{max}LF augmentait.

Une valeur cut-off pronostique optimale de SUV_{max}LF de 16,12 a été retrouvée, les patients (N=7) avec une SUV_{max}LF $\geq$ 16.12 ayant une médiane de PFS de 6 mois vs. 14 mois pour ceux (N=27) avec une SUV_{max}LF $<$ 16.12 (P=0,0008).

En analyse multivariée, dans un modèle incluant les variables TEP (TLG $\leq$ 24.22, SUV_{max}LF $\geq$ 16.12, LF $\geq$ 17), le score ISS, et la présence d'anomalies cytogénétiques, seul un nombre de LF $\geq$ 17 était un facteur pronostic péjoratif indépendant sur la PFS (P=0,029).

- OS

Dans la population avec TEP-FDG positive (N=34), l'analyse univariée des différentes variables retrouvait comme seul facteur pronostique défavorable la présence d'au moins 2 LEM (*Tableau 10*), avec une survie globale à 1 an de 33% pour ces patients vs 96% pour les autres (P $<$ 0,001) (*Figure 15*).

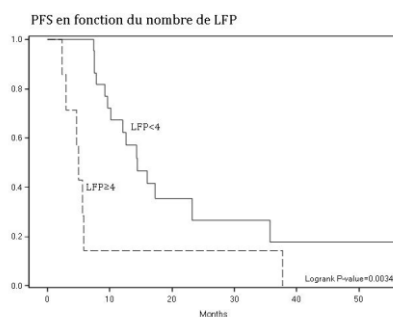
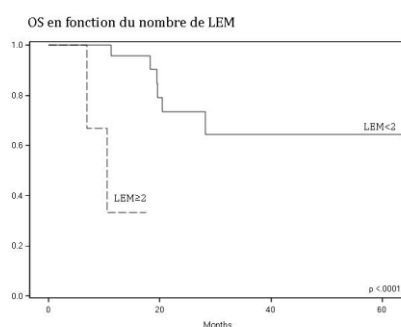
En analyse multivariée, en incluant la variable LEM $\geq$ 2 ainsi que les facteurs pronostiques biologiques internationaux (ISS, del(17p), t(4;14), del(13q), non significatifs en analyse univariée, ainsi que les autres variables TEP-FDG avec une valeur de P $<$ 0,2 en univariée (LFP $\geq$ 11, MTV_{WB} $\geq$ 35.78), il persistait une forte tendance entre la

diminution de l'OS et la présence d'au moins 2 LEM, sans significativité statistique cependant (P=0,06).

Tableau 10 : Analyse univariée des variables TEP-FDG diminuant significativement la PFS ou l'OS

Variable	Survie (%)		Analyse univariée	
	6 mois	1 an	HR (IC95%)	P
OS				
LEM $\geq$ 2	100	33	27,15 (2,35-314,24)	0,0082
PFS				
LFP $\geq$ 4	14	14	3,79 (1,47-9,74)	0,0057
LF $\geq$ 17	0	0	59,56 (6,54-542,72)	0,0003
SUV _{max} LF			1,04 (1,00-1,07)	0,04
SUV _{max} LF $\geq$ 16,12	43	0	5,65 (1,83-17,39)	0,0026
TLG $\leq$ 24,22	63	44	3,83 (1,34-10,96)	0,0074

OS signifie overall survival; PFS, free-progression survival; LF, lésion focale osseuse; LFP, lésion focale du squelette appendiculaire; LEM, lésion extra ostéo-médullaire; TLG, total lesion glycolysis; HR, hazard ratio; IC, intervalle de confiance.



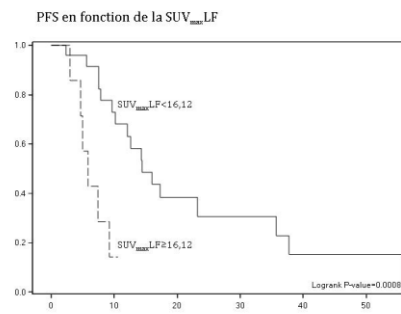
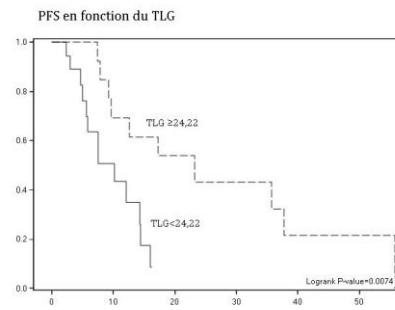
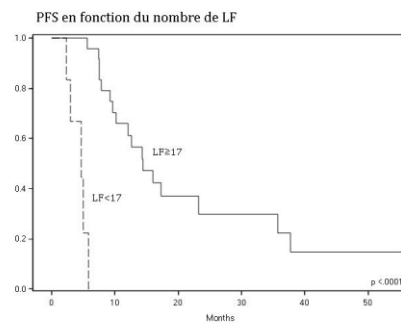


Figure 15 : Survie en fonction des différentes variables TEP-FDG

4- Discussion

En dépit d'importants progrès thérapeutiques depuis 10 ans avec le développement de nouvelles chimiothérapies plus spécifiques, la très grande majorité des patients atteints de MM rechutent dans les 10 ans suivant le diagnostic, y compris ceux en réponse complète stricte après la première ligne de traitement. La rechute ne se manifeste pas toujours par une augmentation croissante du composant monoclonal sérique et/ou urinaire et peut survenir d'emblée sous forme symptomatique via une atteinte organique spécifique du MM (critères CRAB, avec une expression majoritaire par des douleurs osseuses), sans anomalie biochimique sérique et/ou urinaire.

L'imagerie joue un rôle pivot dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MM en rechute prouvée ou suspectée. A ce jour, les recommandations internationales préconisent l'exploration corps entier du squelette via des radiographies et/ou une IRM (76) afin de détecter la maladie osseuse. Cependant, ces techniques d'imagerie ont certaines limites dans cette indication. En effet, les lésions lytiques classiques repérées sur les radiographies standards peuvent mettre de nombreux mois à disparaître, quel que soit l'efficacité du traitement. De la même façon, l'IRM est plus limitée dans le suivi thérapeutique qu'au diagnostic initial, la réponse morphologique étant classiquement retardée voire non détectable, les anomalies de signal osseux pouvant se normaliser jusqu'à des années après la mise en route du traitement (49). De plus, l'IRM a un faible pouvoir discriminant entre remodelage osseux physiologique (œdème) et maladie active (52, 75). Ainsi, l'utilisation d'une technique d'imagerie fonctionnelle (TEP-FDG), révélant les lésions actives, pourrait être plus appropriée dans le suivi post-thérapeutique des patients atteints de MM. A la rechute, il n'existe que peu de données publiées sur l'intérêt de la TEP-FDG (71, 88) et si l'IMWG mentionne (76) que « dans certains cas », la TEP-FDG peut être réalisée afin de rechercher de nouvelles LF, une augmentation de l'intensité de fixation de LF préexistantes, ou des LEM, son utilisation doit être validée par de plus ample études.

A notre connaissance, notre étude est la plus large démontrant, dans une cohorte de 45 patients en rechute prouvée ou suspectée, que la positivité de la TEP-FDG est associée de façon significative, fiable et indépendante à la survie sans progression du patient.

75% de nos patients avaient une TEP-FDG positive, la PFS de ceux-ci était significativement (et indépendamment des autres marqueurs pronostiques reconnus dans la littérature) plus courte en analyse multivariée, au contraire des patients avec un ISS élevé ou une anomalie cytogénétique de mauvais pronostic. Ces résultats sont concordants avec ceux de Lapa et al. (71) où une TEP négative était un facteur pronostic favorable, uniquement en analyse univariée cependant.

La TEP-FDG positive n'était pas significativement corrélée à une survie globale plus courte mais il existait une tendance forte et il est à signaler qu'aucun patient avec TEP-FDG négative n'est décédé durant le suivi, ce qui a contribué à limiter l'analyse statistique. De plus, ni l'ISS ni la présence d'anomalie cytogénétique n'affectait significativement l'OS.

La TEP-FDG était également positive chez 6 patients/11 (54,5%) sans anomalie de l'EPP ni du ratio de chaînes légères libres sériques, avec parmi ces patients 2 MM non-sécrétant mais également 4 MM sécrétant (2 à chaînes légères d'isotype k et 2 à chaînes lourdes IgGk et IgGA1), ce qui signifie que dans certains cas, la rechute sous forme d'atteinte osseuse ou extra-osseuse en TEP-FDG peut précéder l'apparition des anomalies biochimiques.

Spinnatto et al. (88) avaient déjà montré, chez des patients en rechute clinique de MM, que la TEP-FDG pouvait détecter les lésions osseuses avant l'IRM.

Cette positivité de la TEP-FDG chez des patients sans anomalie de l'EPP ni du ratio de chaînes légères libres sériques laisse penser que la fixation du FDG est due à une augmentation du métabolisme cellulaire qui pourrait refléter les interactions entre les cellules plasmocytaires monoclonales quiescentes et leur microenvironnement protecteur dans des niches osseuses, potentiellement responsables de la pharmacorésistance et de la rechute ultérieures précoces (78).

Les LEM peuvent être détectées en utilisant la TEP-FDG bien plus facilement qu'avec les méthodes d'imagerie traditionnelles. Elles sont plus fréquemment retrouvées à la rechute qu'au diagnostic initial, en particulier chez les patients ayant bénéficié antérieurement d'une intensification thérapeutique ou d'une thérapie par nouveaux agents, et sont généralement associées à une maladie au pronostic plus sombre et à la

pharmaco résistance. Dans notre cohorte, 20,6% des patients avec une TEP-FDG positive présentaient également des LEM.

L'analyse univariée réalisée dans le groupe de patients avec TEP-FDG positive a mis en évidence que la seule variable corrélée avec une OS plus courte était la présence d'au moins 2 LEM. En analyse multivariée, il persistait une tendance importante entre la présence d'au moins 2 LEM et une OS diminuée mais pas de significativité statistique, ce qui était probablement dû au nombre limité de patients et d'événements au cours du suivi. De plus, l'ISS, la présence d'anomalies cytogénétiques, ainsi que les autres variables TEP-FDG n'étaient pas corrélées à l'OS en analyse univariée. Le pronostique plus sombre des patients avec LEM à la rechute dans notre cohorte est en accord avec les résultats précédemment publiés au diagnostic initial (53, 54, 89, 90).

Parmi les patients avec TEP-FDG positive, la présence d'au moins 17LF ou 4LFP, l'intensité maximale de fixation du FDG et un petit TLG de la lésion la plus fixante ($\leq 24,22$) étaient associés significativement à une PFS plus courte en analyse univariée.

Ces résultats sont concordants avec ceux reportés à la rechute par Lapa et al. (71), avec cependant dans notre cohorte un cut-off pronostique de LF plus élevé (17 vs 10) et de LFP plus bas (4 vs 10), ce qui est probablement dû aux variabilités statistiques inhérentes au faible nombre d'études (deux) et de patients inclus.

La valeur pronostique péjorative du nombre de LF détectées en TEP-FDG est bien connue et déjà reportée au diagnostic initial (35, 53, 54), avec cependant un cut-off pronostic nettement inférieur par rapport à la rechute puisque de 3 LF.

Les patients avec une SUV_{maxFL} élevée à la rechute avaient également une PFS plus courte, comme publié au diagnostic initial (53, 54). Un cut-off pronostique optimal de 16,12 a été retrouvé, prédisant une PFS inférieure pour les patients ayant une valeur de SUV_{maxFL} supérieure à ce seuil. Celui-ci est élevé comparé au diagnostic initial ou en post-induction (4,2) (53, 54, 59) mais concordant avec les résultats de Lapa et al. (71) qui retrouvait une valeur seuil de 18,57. Ces résultats sont en faveur d'une maladie plus agressive à la rechute.

Nous avons également évalué pour la première fois dans le MM en rechute, et une des premières fois dans le MM, l'impact sur la survie de paramètres volumiques fonctionnels

(MTV, TLG, MTV_{WB}). Nos résultats révèlent de façon surprenante que la LF la plus avide de FDG (SUV_{max}LF la plus élevée) avec un petit volume fonctionnel (TLG $\leq$ 24,22) était intensément associée à une PFS plus courte chez les patients avec une TEP-FDG positive. Ces résultats sont cependant à considérer avec prudence car un nombre non négligeable de lésions les plus fixantes étaient de petite taille (infra-centimétrique), introduisant un biais lié à l'effet de volume partiel dans le calcul des TLG correspondants.

De plus, il existait une tendance très importante entre un petit MTV ($\leq$ 6,59mL) et une PFS diminuée, mais pas de significativité statistique. A contrario, le volume fonctionnel tumoral global (MTV_{WB}) n'était pas retrouvé comme facteur pronostic, contrairement à ce qui a été démontré au diagnostic initial du MM dans la série de Fonti et al. (56), dans de nombreuses tumeurs solides comme le sein (79), les tumeurs ORL (80), broncho-pulmonaires (81) ou œsophagiennes (86), ainsi que dans le lymphome de haut grade (72), où un MTV ou TLG (de la lésion primitive ou total) élevé constitue un facteur pronostic défavorable.

En analyse multivariée, parmi l'ensemble des variables TEP réduisant significativement la PFS des patients avec TEP-FDG positive, seule la présence d'au moins 17LF était significativement (donc indépendamment) associée à une PFS plus courte.

Cependant, il convient de préciser que cette analyse s'est effectuée dans un groupe de patients dont l'effectif était limité et diminué (28 au lieu de 34), du fait des quelques données manquantes d'ISS et de cytogénétique, réduisant fortement la puissance de l'analyse statistique.

Les critères d'interprétation appliqués pour les TEP-FDG étaient ceux les plus fréquemment utilisés dans la littérature, notamment dans les grandes études prospectives évaluant la TEP-FDG au diagnostic initial, avant ou après autogreffe. Ainsi, comme dans les études de Bartel et al. (53), Zamagni et al. (54), ainsi que dans la publication de Mesguich et al. (66), nous avons défini une LF, et donc une TEP-FDG positive, comme toute zone osseuse d'accumulation focale du traceur (plus intense que le bruit de fond ostéo-médullaire physiologique), avec ou sans lésion ostéolytique sous-jacente.

De façon intéressante, dans notre cohorte ainsi que dans l'ensemble des études précédemment citées, les résultats de la TEP-FDG sont des facteurs pronostiques indépendants et fiables, et cela sans considérer les critères diagnostiques du MM révisés

de l'IMWG (8), où une lésion ostéolytique sur la TEP-FDG est indispensable pour considérer le patient comme symptomatique sur le plan osseux, ce qui démontre qu'une LF peut être décelable en TEP-FDG sans traduction morphologique ostéolytique systématique.

Cette hypothèse est renforcée par deux études publiées récemment qui se sont intéressées prospectivement à l'impact des LF détectées en TEP-FDG (sans lésion ostéolytique associée) sur le TTP en MM symptomatique de patients atteints de SMM selon les critères diagnostics actuels de l'IMWG. Dans une cohorte de 120 patients, Zamagni et al. (70) ont mis en évidence une probabilité de progression vers le MM à 2 ans de 58 % pour les patients avec TEP positive vs 33 % pour ceux avec TEP négative et Siontis et al. (69) ont montré dans une série de 122 patients que la probabilité de progression vers le MM dans les 2 ans des patients avec TEP positive sans lésion ostéolytique était de 61% vs 30% pour les patients avec TEP négative.

Les principales limites de cette étude résident dans sa nature rétrospective et dans son nombre de patients, relativement faible, limitant la puissance de l'analyse multivariée dans le groupe des patients avec TEP-FDG positive notamment. Cependant, notre étude est à notre connaissance la plus large s'intéressant spécifiquement à l'impact de la TEP-FDG à la rechute du MM. Nous n'avons également pas comparé les performances diagnostiques et pronostiques de la TEP-FDG avec celles de l'IRM, ce qui pourrait être intéressant dans des études ultérieures.

Récemment, quelques études ont mis en avant l'intérêt diagnostique de nouveaux radios traceurs dans le MM. Cassou et al. (91) ont comparé les sensibilités de détection des LF respectives du FDG et de la 18F-fluorocholine (FCH) à la rechute ou progression de la maladie, dans une petite série de patients. Chez 15 d'entre eux avec TEP positive, 76% de lésions supplémentaires étaient détectées avec la FCH, suggérant un potentiel diagnostique supérieur de ce traceur à la rechute/progression du MM, avec cependant dans cette petite cohorte aucun cas strictement négatif en TEP-FDG et positif en TEP-FCH. Lapa et al. (92) ont comparé prospectivement la sensibilité de détection des lésions myélomateuses du FDG et la (11) C-méthionine (MET) chez des patients évalués au bilan initial (n=11) ou en rechute (n=32). La TEP-MET permettait la détection de LF et de LEM pour respectivement 6 et 2 patients de plus que la TEP-FDG et elle retrouvait également plus de LF et de LEM dans respectivement 28 et 6 cas, confirmant ainsi les résultats

préliminaires publiés par Okasaki et al. (93). On peut néanmoins s'interroger sur la valeur pronostique de ces deux traceurs, notamment en comparaison avec le FDG dont il s'agit du point fort dans cette pathologie.

De nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques s'offrent dans le MM grâce aux traceurs dits « théranostiques ». Le CXCR4 (chemokine receptor-4) par exemple, est souvent exprimé en forte concentration par les cellules plasmocytaires monoclonales (73, 87) et une étude récente sur 14 patients atteints de MM ayant déjà rechuté à de multiples reprises a révélé le potentiel du ^{68}Ga -Pentixafor, un ligand possédant une haute affinité pour le CXCR4, qui peut être un traceur très spécifique, offrant un excellent rapport signal/bruit chez les patients exprimant le CXCR4 (94). Ce même ligand peut également être marqué avec des émetteurs β^- à visée thérapeutique, comme le ^{177}Lu - ou le ^{90}Y -pentixather, avec des résultats cliniques préliminaires très encourageants (95).

En conclusion, nos résultats révèlent que la TEP-FDG semble être un outil intéressant à la rechute du MM, notamment dans les formes non ou oligo-sécrétantes, prédisant indépendamment la survie au long terme et isolant des patients au profil de risque « élevé » de rechute et/ou de décès.

De plus, les anomalies osseuses ou extra-osseuses en TEP-FDG peuvent précéder l'apparition des anomalies biochimiques détectables sur les examens de routine (EPP et/ou ratio de chaînes légères libres sériques).

Si ces résultats sont confirmés dans des études prospectives multicentriques incluant un plus grand nombre de patients, l'utilisation de la TEP-FDG à la rechute pourrait être étendue et ses résultats être pris en compte dans la décision et l'élaboration d'une thérapie de plus en plus individualisé.

Sur la base de nos résultats, intégrer la TEP-FDG dans le suivi du MM après première ligne de traitement pourrait contribuer à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, en isolant des patients particulièrement à risque.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Rajkumar SV, and Kyle RA. "Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment." *Mayo Clinic Proceedings* 80, no. 10 (October 2005): 1371–82. doi:10.4065/80.10.1371.
- 2- Rajkumar SV, Lacy MQ, and Kyle RA. "Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma." *Blood Reviews* 21, no. 5 (September 2007) : 255–65. doi: 10.1016/j.blre.2007.01.002.
- 3- Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009; 113(22):5412–17. [PubMed: 19179464]
- 4- Weiss BM, Abadie J, Verma P et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009; 113(22):5418–22.
- 5- Korde N, Kristinsson S.Y, and Landgren O, "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): novel biological insights and development of early treatment strategies," *Blood*, vol. 117, no. 21,pp. 5573–5581, 2011.
- 6- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007; 356(25):2582–90.
- 7- Kyle RA and Rajkumar SV, "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma," *Leukemia*, vol. 23, no. 1, pp. 3–9, 2009.
- 8- Rajkumar, SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. "International Myeloma Working Group Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma." *The Lancet Oncology* 15, no. 12 (November 2014): e538-548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

- 9- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *ClinOncol*. 2005 ; 23(15) :3412–20.
- 10- Fonseca R, Debes-Marun CS, Picken EB, et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with non hyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood*. 2003; 102(7):2562–7.
- 11- Debes-Marun C, Dewald G, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003; 17(2):427–36.
- 12- Smadja NV, Leroux D, Soulier J, et al. Further cytogenetic characterization of multiple myeloma confirms that 14q32 translocations are a very rare event in hyperdiploid cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003; 38(3):234–9.
- 13- Fonseca R, Blood E, Rue M, et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood*. 2003; 101(11):4569–75. This review provides a molecular cytogenetic classification of MM.
- 14- Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002; 99(6):2185–91.
- 15- Xiong W, Wu X, Starnes S, et al. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. *Blood*. 2008; 112(10):4235–46.
- 16- Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood*. 1998; 92(3) 802–9.

- 17-Fonseca R, Monge J, and Dimopoulos MA, "Staging and Prognostication of Multiple Myeloma," *Expert Review of Hematology* 7, no. 1 (February 2014): 21–31, doi:10.1586/17474086.2014.882224.
- 18-Richardson P. G, Sonneveld P, Schuster M. W. et al., "Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 352, no.24, pp. 2487–2498, 2005.
- 19-San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N. K. et al., "Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 359, no. 9, pp. 906–917, 2008.
- 20-Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al, "Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial," *The Lancet*, vol. 367, no. 9513, pp. 825–831, 2006.
- 21-Barlogie B Anaissie E van Rhee F et al., "Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 18, pp.3023–3027, 2010.
- 22-Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al., "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America," *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 21, pp. 2133–2142, 2007.
- 23-Dimopoulos, M, Spencer A, Attal M et al., "Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 21, pp. 2123-2132, 2007.
- 24-Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al., "Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies," *Blood*, vol. 111, no. 5, pp. 2516–2520, 2008.

- 25-Cavo, M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. "International Myeloma Working Group Consensus Approach to the Treatment of Multiple Myeloma Patients Who Are Candidates for Autologous Stem Cell Transplantation." *Blood* 117, no. 23 (June 9, 2011): 6063–73. doi:10.1182/blood-2011-02-297325.
- 26-Palumbo, A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. "International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients with Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32, no. 6 (February 20, 2014): 587–600. doi:10.1200/JCO.2013.48.7934.
- 27-Caldarella, C, Isgrò MA, Treglia I, and Treglia G. "Is Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Useful in Monitoring the Response to Treatment in Patients with Multiple Myeloma?" *International Journal of Hematology* 96, no. 6 (December 2012): 685–91. doi:10.1007/s12185-012-1215-6.
- 28-Dimopoulos, M., Terpos E, Comenzo RL, et al. "International Myeloma Working Group Consensus Statement and Guidelines Regarding the Current Role of Imaging Techniques in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Myeloma." *Leukemia* 23, no. 9 (September 2009): 1545–56. doi:10.1038/leu.2009.89.
- 29-Baur-Melnyk, A, Buhmann S, Becker C, et al. "Whole-Body MRI versus Whole-Body MDCT for Staging of Multiple Myeloma." *AJR. American Journal of Roentgenology* 190, no. 4 (April 2008): 1097–1104. doi:10.2214/AJR.07.2635.
- 30-Regelink, JC, Minnema MC, Terpos E, et al. "Comparison of Modern and Conventional Imaging Techniques in Establishing Multiple Myeloma-Related Bone Disease: A Systematic Review." *British Journal of Haematology* 162, no. 1 (July 2013): 50–61. doi:10.1111/bjh.12346.

- 31-J B Vogler and W A Murphy, "Bone Marrow Imaging.," *Radiology* 168, no. 3 (September 1, 1988): 679–93, doi:10.1148/radiology.168.3.3043546.
- 32-Baur-Melnyk, A, Buhmann S, Dürr HR, and Maximilian Reiser. "Role of MRI for the Diagnosis and Prognosis of Multiple Myeloma." *European Journal of Radiology* 55, no. 1 (July 2005): 56–63. doi:10.1016/j.ejrad.2005.01.017.
- 33-K. C. Li and P. Y. Poon, "Sensitivity and Specificity of MRI in Detecting Malignant Spinal Cord Compression and in Distinguishing Malignant from Benign Compression Fractures of Vertebrae," *Magnetic Resonance Imaging* 6, no. 5 (October 1988): 547–56.
- 34-Nosàs-Garcia, S, Moehler T, Wasser K, et al. "Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Assessing the Disease Activity of Multiple Myeloma: A Comparative Study with Histology and Clinical Markers." *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 22, no. 1 (July 2005): 154–62. doi:10.1002/jmri.20349.
- 35-Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al: Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy. *Blood* 121 :1819-1823, 2013
- 36-Moulopoulos LA, Gika D, AnagnostopoulosA, et al: Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol* 16:1824-1828, 2005
- 37-Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Kastiris E, et al: Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: A single center experience on 228 patients. *Am J Hematol* 87:861-864, 2012

- 38-Bannas P, Hentschel HB, Bley TA, et al: Diagnostic performance of whole-body MRI for the detection of persistent or relapsing disease in multiple myeloma after stem cell transplantation. *EurRadiol* 22:2007-2012, 2012
- 39-Messiou C, Giles S, Collins DJ, et al: Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol* 85: e1198-e1203, 2012
- 40-Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Smith TL, et al: Prognostic significance of magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 13:251-256, 1995
- 41-Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al: Prognostic significance of focal lesions in whole body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 28:1606-1610, 2010
- 42-Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, et al: Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* 27:947-953, 2013
- 43-Dimopoulos M, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients with Multiple Myeloma: A Consensus Statement *J Clin Oncol*. 2015; 33:657-664.
- 44-Salaun PY, Gastinne T, Frampas E, et al. FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica* 2008 Aug;93(8):1269-71.
- 45-Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2014 Jun 15;20(12):3254-60.

- 46-Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood* 2011;117(18):4701-4705
- 47-Weng WW, Dong MJ, Zhang J, et al. A systematic review of MRI, scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for diagnosis of multiple myeloma related bone disease--which is best? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(22):9879-84.
- 48-Lu YY, Chen JH, Lin WY, et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2012 Sep;37(9):833-7.
- 49-Walker RC, Brown TL, Jones-Jackson LB, et al. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *J Nucl Med.* 2012 Jul;53(7):1091-101
- 50-Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, et al. A prospective comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica.* 2007 ; 92:50–55.
- 51-Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT, ^{99m}Tc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med.* 2008; 49:195–200
- 52-Shortt, CP., Gleeson TG, Breen KA, et al. "Whole-Body MRI versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity." *AJR. American Journal of Roentgenology* 192, no. 4 (April 2009): 980–86. doi:10.2214/AJR.08.1633.
- 53-Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068-2076.

- 54-Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET-CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011; 118(23):5989-5995.
- 55-Haznedar R, Akı SZ, Akdemir OU, et al. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *EurJNuclMedMol Imaging*. 2011 Jun; 38(6):1046-53.
- 56-Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, et al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *JNucl Med*. 2012 Dec; 53(12):1829-35.
- 57-Fonti R, Pace L, Cerchione C, et al. 18F-FDGPET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in the prediction of outcome of patients with multiple myeloma: a comparative study. *ClinNucl Med*. 2015 Apr; 40(4):303-8.
- 58-Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluorodeoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013 Mar 7; 121(10):1819-23.
- 59-Zamagni E, Nanni C, Mancuso K et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 15.
- 60-Nanni C, Zamagni E, Celli M, et al. The value of 18F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients. *ClinNuclMed*. 2013 Feb; 38(2):e74-9.
- 61-Derlin T, Peldschus K, Münster S, et al. Comparative diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *EurRadiol*. 2013 Feb; 23(2):570-8.

- 62-Van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S, HoekstraOS, Zijlstra JM. (1)(8)F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer* 2012; 118(8):1971–81.
- 63-Walker RC, Brown TL, Jones-Jackson LB, De Blanche L, Bartel T. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *JNuclMed*2012; 53(7):1091–101.
- 64-Moreau P, Attal M, Karlin L et al. Prospective Evaluation of MRI and PET-CT at Diagnosis and before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients with Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial. Oral communication ASH 2015.
- 65-Breyer 3rd RJ, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol*2006; 35(9):632–40.
- 66-Mesguich, C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, and Kostakoglu L. “State of the Art Imaging of Multiple Myeloma: Comparative Review of FDG PET/CT Imaging in Various Clinical Settings.” *European Journal of Radiology* 83, no. 12 (December 2014): 2203–23. doi:10.1016/j.ejrad.2014.09.012.
- 67-Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(8): 1257–60.
- 68-Nanni, C, Zamagni E, Versari A, et al. “Image Interpretation Criteria for FDG PET/CT in Multiple Myeloma: A New Proposal from an Italian Expert Panel. IMPeTUs (Italian Myeloma Criteria for PET USe).” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, October 16, 2015. doi:10.1007/s00259-015-3200-9.
- 69-Siontis, B, Kumar S, Dispenzieri A, et al. “Positron Emission Tomography-

Computed Tomography in the Diagnostic Evaluation of Smoldering Multiple Myeloma: Identification of Patients Needing Therapy." *Blood Cancer Journal* 5 (2015): e364. doi:10.1038/bcj.2015.87.

70-Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. "18F-FDG PET/CT Focal, but Not Osteolytic, Lesions Predict the Progression of Smoldering Myeloma to Active Disease." *Leukemia* 30, no. 2 (February 2016): 417–22. doi:10.1038/leu.2015.291.

71-Lapa C, Lückerrath K, Malzahn U, et al. 18FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation *Oncotarget*. 2014 Sep 15; 5(17): 7381-91.

72-Mikhaeel, N. G, Smith D, Dunn JT, et al. "Combination of Baseline Metabolic Tumour Volume and Early Response on PET/CT Improves Progression-Free Survival Prediction in DLBCL." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43, no. 7 (July 2016): 1209–19. doi:10.1007/s00259-016-3315-7.

73-Bao L, Lai Y, Liu Y, et al. "CXCR4 Is a Good Survival Prognostic Indicator in Multiple Myeloma Patients." *Leukemia Research* 37, no. 9 (September 2013): 1083–88. doi: 10.1016/j.leukres.2013.06.002.

74-Vauclin S, Doyeux K, Hapdey S, Edet-Sanson A, Vera P, and Gardin I. "Development of a Generic Thresholding Algorithm for the Delineation of 18FDG-PET-Positive Tissue: Application to the Comparison of Three Thresholding Models." *Physics in Medicine and Biology* 54, no. 22 (November 21, 2009): 6901–16. doi:10.1088/0031-9155/54/22/010.

75-Derlin T, Weber C, Habermann CR, et al. 18F-FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(3):493–500.

- 76-Laubach, J, Garderet L, Mahindra A, et al. "Management of Relapsed Multiple Myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group." *Leukemia* 30, no. 5 (May 2016): 1005–17. doi :10.1038/leu.2015.356.
- 77-Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011; 117(18):4691-4695.
- 78-Meads MB, Hazlehurst LA, Dalton WS: The bone marrow microenvironment as a tumor sanctuary and contributor to drug resistance. *Clin Cancer Res* 2008, 14:2519-2526.
- 79-Ulaner GA, Eaton A, Morris PG, et al. Prognostic value of quantitative fluorodeoxyglucose measurements in newly diagnosed metastatic breast cancer. *Cancer Med*. 2013; 2:725–733.
- 80-Chung MK, Jeong HS, Park SG, et al. Metabolic tumor volume of [18F] - fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*. 2009; 15:5861–5868.
- 81-Im HJ, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of ¹⁸F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. September 6, 2014
- 82-Horger M, Kanz L, Denecke B, et al. The benefit of using whole-body, low-dose, nonenhanced, multidetector computed tomography for follow-up and therapy response monitoring in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2007; 109: 1617–1626.
- 83-Horger M, Claussen CD, Bross-Bach U, et al. Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography. *Eur J Radiol* 2005; 54: 289–297.

- 84- Xu X, Ma L, Zhang JS, et al: Feasibility of whole body diffusion weighted imaging in detecting bone metastasis on 3.0T MR scanner. *Chin Med SciJ* 23:151-157, 2008
- 85- Padhani AR, Koh DM: Diffusion MR imaging for monitoring of treatment response. *MagnResonImaging Clin N Am* 19:181-209, 2011
- 86- Hatt M, Visvikis D, Albarghach NM, Tixier F, Pradier O, Cheze-le Rest C. Prognostic value of 18F-FDG PET image-based parameters in oesophageal cancer and impact of tumour delineation methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38:1191–1202.
- 87- Wester HJ, Keller U, Schottelius M, et al. Disclosing the CXCR4 expression in lymphoproliferative diseases by targeted molecular imaging. *Theranostics*. 2015 ; 5 :618–30
- 88- Spinnato, P, Bazzocchi A, Brioli A, et al. “Contrast Enhanced MRI and ¹⁸F-FDG PET-CT in the Assessment of Multiple Myeloma: A Comparison of Results in Different Phases of the Disease.” *European Journal of Radiology* 81, no. 12 (December 2012): 4013–18. doi:10.1016/j.ejrad.2012.06.028.
- 89- Blade`J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 1998 ; 102(5) :1115-1123.
- 90- Durie G M, Waxman AD, D’Agnolo A, Williams CM. Whole body 18F-FDG-PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med*. 2002; 43(11):1457-1463.
- 91- Cassou-Mounat, T, Balogova S, Nataf V, et al. “18F-Fluorocholine versus 18F-Fluorodeoxyglucose for PET/CT Imaging in Patients with Suspected Relapsing or Progressive Multiple Myeloma: A Pilot Study.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, April 28, 2016. doi:10.1007/s00259-016-3392-7.

- 92-Lapa, C, Knop S, Schreder M, et al. “(11) C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: Correlation with Clinical Parameters and Bone Marrow Involvement.” *Theranostics* 6, no. 2 (2016): 254–61. doi:10.7150/thno.13921.
- 93-Okasaki M, Kubota K, Minamimoto R, et al. Comparison of (11) C-4'-thiothymidine, (11) C-methionine, and (18) F-FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma. *Annals of nuclear medicine*. 2015; 29:224–32.
- 94-Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med*. 2015 ; 7 :477–87.
- 95-Herrmann K, Schottelius M, Lapa C. First-in-man experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with 177Lu- and 90Y-labelled pentixather in advanced stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease. *J Nucl Med*; 2015. Nov 12. pii: jnumed.115.167361.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse : Intérêt pronostic de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) à la rechute du myélome multiple.

RESUME

Peu de données existent dans la littérature concernant l'intérêt de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-FDG) à la rechute du myélome multiple (MM), gammapathie monoclonale maligne dont le pronostic reste sombre malgré les améliorations thérapeutiques récentes. Dans cette étude rétrospective monocentrique de 45 patients, nous avons évalué la valeur pronostique de la TEP-FDG à la rechute suspectée et/ou confirmée biochimiquement. Une TEP-FDG positive prédisait indépendamment de l'ISS et de la cytogénétique une survie sans progression (PFS) plus courte et six patients sur onze sans anomalie de l'EPP ni du ratio de chaînes légères plasmatiques avaient une TEP-FDG positive. Parmi les différents indices quantitatifs analysés dans le groupe TEP-FDG positive, la présence d'au moins 17 lésions focales (LF) osseuses, 4LF sur le squelette périphérique, la $SUV_{max}LF$ (avec meilleur cut-off discriminant de 16,12) et un TLG de la lésion la plus fixante $\leq 24,22$ prédisaient une PFS plus courte. La présence d'au moins 2 lésions extra-ostéo-médullaires était associée à une survie globale plus courte. Ces données plaident pour une utilisation plus étendue de la TEP-FDG à la rechute du MM, notamment dans les formes oligo ou non-sécrétantes difficiles à surveiller biologiquement, cet examen isolant des patients particulièrement à risque de rechute et/ou décès.

MOTS-CLES

Oncologie ; Hématologie ; Myélome multiple ; Rechute ; TEP-FDG ; Valeur pronostique ;