



HAL
open science

Évaluation de la réponse thérapeutique par TEP-TDM au 18-FDG dans le lymphome de Hodgkin : intérêt des acquisitions tardives (dual-point)

Colette Zwarthoed

► **To cite this version:**

Colette Zwarthoed. Évaluation de la réponse thérapeutique par TEP-TDM au 18-FDG dans le lymphome de Hodgkin : intérêt des acquisitions tardives (dual-point). Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01005827

HAL Id: dumas-01005827

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01005827>

Submitted on 13 Jun 2014

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

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

ZWARTHOED Colette

Interne des Hôpitaux

**EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE PAR TEP-TDM AU
18-FDG DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN : INTERET DES
ACQUISITIONS TARDIVES (DUAL-POINT)**

Nice 2013

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Année 2012-2013

**« EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE PAR TEP-TDM AU 18-FDG
DANS LE LYMPHOME DE HODGKIN : INTERET DES ACQUISITIONS TARDIVES
(DUAL-POINT) »**

THESE

Présentée à l'Université de Nice

Et soutenue publiquement le 11 Septembre 2013

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Madame Zwarthoed Colette

Née le 28 Mars 1986 à Nice (06)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur GALLAMINI Andrea

Président du Jury: Monsieur le Professeur DAR COURT Jacques

Membres du Jury: Monsieur le Professeur MOUNIER Nicolas

Madame le Docteur RAZZOUK-CADET Micheline

Monsieur le Professeur THYSS Antoine

Monsieur le Professeur FARAGGI Marc

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme HIZEBRY Valérie
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. SCHNEIDER Maurice
M. BLAIVE Bruno	M. SERRES Jean-Jacques
M. BOQUET Patrice	M. TOUBOL Jacques
M. BOURGEON André	M. TRAN Dinh Khiem
M. BRUNETON Jean-Noël	M. ZIEGLER Gérard
Mme BUSSIERE Françoise	
M. CHATEL Marcel	
M. COUSSEMENT Alain	
M. DAR COURT Guy	
M. DELMONT Jean	
M. DEMARD François	
M. DOLISI Claude	
M. FREYCHET Pierre	
M. GILLET Jean-Yves	
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLES AKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	
M. LAPALUS Philippe	
M. LAZDUNSKI Michel	
M. LEFEBVRE Jean-Claude	
M. LE BAS Pierre	
M. LE FICHOUX Yves	
M. LOUBIERE Robert	
M. MARIANI Roger	
M. MASSEYEFF René	
M. MATTEI Mathieu	
M. MOUIEL Jean	
Mme MYQUEL Martine	
M. OLLIER Amédée	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIREE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
	(54.05)	
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
	(50.04)	
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)

M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépto-Gastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques
	(54.04)	
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)

M. PRADIER Christian (46.01)	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M. GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme HINAULLT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie–Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)

M. TESTA Jean Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
(46.01)
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M. DIOMANDE Mohenou Isidore Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale
Mme POURRAT Isabelle Médecine Générale
Mme. KLEEFIELD Sharon Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M. GARDON Gilles Médecine Générale
M. PAPA Michel Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François Médecine Interne
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation
M. MAGNE Jacques Biophysique
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques Darcourt, que j'ai eu l'honneur d'avoir eu comme professeur sur les bancs de la Faculté niçoise, puis comme maître tout au long de mon internat. Je tenais à vous exprimer toute ma gratitude pour ces années de formation durant lesquelles vous m'avez appris le goût de l'excellence, de la réflexion, de la discussion, mais aussi pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre écoute tout au long du parcours. Je suis très honorée que vous soyez ce soir le Président de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Andrea Gallamini, c'est un très grand honneur pour moi d'avoir la chance de travailler avec vous durant mon internat, et notamment de vous avoir comme Directeur de Thèse. Je vous remercie pour votre excellence, votre grande expérience, votre dynamisme et votre inspiration inépuisable, mais aussi pour votre rigueur, votre efficacité, votre très grande réactivité, votre générosité et votre accueil toujours très chaleureux que ce soit à Nice ou en Italie!

A Madame le Docteur Micheline Razzouk-Cadet, c'est une chance pour moi de t'avoir eu à mes côtés lors de mes premiers pas en TEP où tu as su m'apprendre tous les fondamentaux, tout en restant chaleureuse, patiente et très gentille. Merci également pour ta participation très active et motivée pour l'inclusion des patients de mon travail de thèse, sans laquelle je n'aurais certainement pas pu obtenir toutes ces précieuses données!

A Monsieur le Professeur Antoine Thyss, je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre accueil au Centre Antoine Lacassagne, et pour votre accueil, votre aide et votre participation à ce travail. Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon Jury de thèse et vous remercie.

A Monsieur le Professeur Nicolas Mounier, vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je suis honorée que vous ayez accepté de l'enrichir de votre savoir et de votre expérience. Je vous remercie également pour votre participation à ce travail, notamment en collaborant avec l'activité de médecine nucléaire de l'Archet.

A Monsieur le Professeur Faraggi, je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour votre accueil dans le service, vous m'avez permis de bénéficier de votre savoir ainsi que de votre expérience, tout en restant sincère et agréable tout le long de mon stage. Sachez que je suis sensible à votre participation à l'estimation de ce travail, et à vos conseils expérimentés.

A ma famille :

A mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, et sans qui je n'aurais pas gardé une certaine détermination et motivation. Maman, merci pour l'empreinte éternelle que tu as laissée dans mon cœur, tu resteras mon moteur à tout jamais. Papa, merci pour ton soutien en toutes circonstances, ton réalisme, ton amour, tes encouragements, ta sincérité, reste comme tu es.

A mon mari, Florio, sans qui je ne serais certainement pas là non plus aujourd'hui. Merci pour ce que tu es, pour ton amour, ta présence à mes côtés quoi qu'il arrive, ta sincérité, ta gentillesse et ta patience. Tu m'as aidée à prendre confiance en moi tout le long du chemin et je suis certaine que cela continuera dans l'avenir. Ne changes jamais, reste comme tu es, Iron, Lion, Zion...

A ma sœur, Danielle, avec qui un lien me rappelle à chaque fois qu'elle reste là pour moi. Dani, merci pour tous ces moments complices de thésardes que nous avons partagé, pour ces petits mets que tu nous concocte avec passion (j'adore!), et surtout bonne chance à toi car c'est presque ton tour!

A mes grands-parents et Rob, à tout jamais présents dans mon cœur, à mes oncles et tantes, ma marraine, mes cousins et cousines, qui sont loin par la distance mais également toujours présents dans mes pensées.

A Raymonde et Gaëtan, qui font partie sans aucun doute des membres de ma famille les plus importants et plus proches! Monmonde et Titou, belle-maman et beau-frérot, sans forcément vous en rendre compte, vous m'avez beaucoup appris et aidé, votre générosité, votre respect, votre bonne humeur restent uniques, merci encore.

A tous les couz! Bruno, Titi, Céline, Arthur, Julie, Fab, Patrice (merci pour ton hospitalité!), Gilles, Fred, Christine, Jo, Jé, So, ...oulala ça va faire beaucoup si je continue, à tous les beaux-cousins, ce sera plus simple!! Trop de bons moments passés ensemble et également un soutien précieux! Merci à tous! Et mention spéciale pour un traiteur hors norme, Titi, merci, tu assures comme d'hab!

A tout le reste de mes belle-familles, Laeti et ses petites miss, beaux-oncles et belles-tantes Boungo, Cortin et Sebastien, ma filleule Kylie, bref toutes mes belle-familles...même en 300 pages, j'en aurais forcément oublié!! Merci à vous tous pour votre accueil, votre joie qui me permet de m'évader à chaque fois!

A Balla, mon autre frère, merci pour ta générosité sans égal, tout tes encouragements, tu es quelqu'un d'unique, et merci pour toutes les glaces!! (il fallait bien que je le place quelque part lol)!

A mes amis :

A tous mes amis de promo (et apparentés), Amélie (sans toi je ne serais peut-être pas médecin nucléaire si tu ne m'avais pas motivée pour l'internat!!) et Lolo, Olivia et Cyril, Carine (merci pour ton aide à la rédaction!!) et Thomas, Marie (non je ne t'ai pas oubliée, les filles m'ont prévenue lol), Virginie (merci pour les tuyaux stats!!), Héroïse, Alphonse, JC, Steph, Alain, Eric et Val,... que de bons moments passés ensemble et voilà qu'on y est! Le temps passe vite!

A Sandrine, Titi et Maeva, mes coupines de Palavas, merci pour votre écoute, votre soutien et tous ces moments de rigolade, soirées, karaoké, booty-shake (;)...

A Tania, Ludo, Malou et Nono, merci à vous pour les bons moments de soirées endiablées,

A toutes mes amies de danse, Véro, Jojo, Marie-Do, Marion, Julie,... et toutes les autres, sans oublier Thérèse! Merci à vous pour tous ces bons moments qui m'ont permis de m'évader, de décompresser, de m'exprimer en musique, toute cette complicité, hâte de continuer!

A mes amis du continent américain (Yeah!), Julie, Mimidou, Lionel, loin des yeux mais jamais loin du cœur,

A tous ceux que j'ai oublié (!), Junior et ses parents, Soraya, la bande à Linda, la troupe spéciale soirée/rivière/dance hall (Kevin, Adeline, Marion, Nico etc.), Nico du CFB, les copines de chant, Guillaume le guitariste et Elodie,...

Et enfin, spéciale dédicace à ma plus grande amie et sœur, la musique.

A mes maîtres et condisciples :

A tous les médecins nucléaires qui m'ont accompagnée tout le long de mon internat:

Au CAL, Renaud Guignard, merci car tu m'as aidée à initier ce travail de thèse, merci pour ta sympathie mais aussi ton excellence, c'était un plaisir de travailler avec toi,

Astrid Girma qui m'a aidée à faire mes premiers pas dans cette spécialité, encore merci,

Danielle Benisvy, merci pour ta disponibilité, ton soutien, ta pédagogie, ta motivation,

Xavier Fontana, merci pour ce que tu m'as transmis, et tous ces bons moments passés ensemble,

Matthieu-John Ouvrier, merci, tu m'as notamment appris la réflexion et la discussion des dossiers,

Philippe Franken, je vous remercie pour l'expérience et l'excellence que vous avez pu me transmettre lors de mon premier semestre, mais également pour votre gentillesse.

A l'Archet, Philippe Viau, merci car tu m'as accompagnée lors de mes premiers examens TEP toujours dans la bonne humeur, tu m'as transmis beaucoup lors de ces moments d'apprentissage, et merci pour ta participation active à l'inclusion des patients dual-point de ma thèse,

Romain Méric, merci pour ta bonne humeur, et pour ton implication dans l'inclusion des patients dual-point de ma thèse,

Mathilde Thelu-Vanysacker, merci pour ta gentillesse, ta motivation et le savoir que tu m'as transmis.

Au CHPG, Florent Hugonnet, merci pour ta rigueur, ta gentillesse, qui m'ont permis de me perfectionner encore et toujours,

Benoît Paulmier, merci pour ta sympathie, mais aussi pour tout ce que tu m'as transmis lors de ce stage,

Je vous remercie tous les deux pour ces bons moments passés à vos côtés, et pour votre soutien lors de la rédaction de ce travail.

A toutes les équipes italiennes et polonaises qui ont participé activement à l'ensemble de ce travail, et sans qui nous n'aurions pas pu obtenir ce résultat, merci infiniment, avec une mention particulière pour Anna Borra, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler ma thèse mais aussi au CAL, mais aussi pour l'équipe de Cuneo, Andrea Bianchi, Alberto Biggi, et de Monza, Luca Guerra,...

A toutes les équipes des services de radiologie de Pasteur et St-Roch:

Au Professeur Padovani, merci pour votre accueil dans le service et pour le savoir que vous m'avez transmis en imagerie thoracique,

Aux médecins radiologues qui m'ont accompagnée et transmis chaleureusement tout au long de ces deux stages,

Aux internes de radio qui ont toujours été prêt à m'aider et à partager leurs expériences et leurs moments de rigolades, à tous les manipulateurs radio et secrétaires de Pasteur et St-Roch, merci pour votre bonne humeur et votre soutien, notamment pendant les gardes!

A toute l'équipe médicale (merci Olivier!!) et para-médicale du service d'endocrinologie de l'Archet, où j'ai effectué la partie clinique de ma formation, merci pour cette expérience et pour votre accueil,

A tous mes co-internes: Aurélie, tu auras été ma seule co-interne de médecine nucléaire mais pas des moindres! Quel plaisir de travailler avec toi, que de bons moments de rigolade!

Mes co-internes de radio: Amélie, Marine, Alexandra, Shad, de très bons souvenirs en votre compagnie!

Mes co-internes d'endocrino: Ghani, Baptiste, Sylvie, on s'est bien marré mais surtout on est resté solidaires, merci, moments inoubliables!

A toutes les équipes de physiciens avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au CAL (Pierre-Malick Koulibaly, Professeur Jacques Magné, José,...), à l'Archet (Fabien) et au CHPG (Benjamin Serrano, Nicolas).

A toutes les équipes de manipulateurs de médecine nucléaire:
du CAL (Pierrot, Julie, Linda, Laurie, Jeremy, Pauline,...j'ai dû en oublier !!) avec qui j'ai passé de super moments, toujours pleins d'entrain et d'humour, et aussi pleins d'encouragements et de soutien, de l'Archet, qui m'ont également soutenue tout en restant pleins de sympathie et de gentillesse, du CHPG, toujours pleins d'humour et de jeux de mots, mais également de motivation.

A tous les cadres (Anne, Paola,...) et toutes les secrétaires des différents services, toujours prêtes à l'action! au CAL, à l'Archet et au CHPG, mais aussi à tous les AS de médecine nucléaire qui effectuent au quotidien un travail précieux auprès des patients (Annie, merci pour ta gentillesse et ta générosité).

Table des matières

Introduction : hypothèse et objectif de l'étude	13
Partie 1 : Contexte	17
A/ LH et TEP au 18-FDG : rappels.....	17
1) Le lymphome de Hodgkin (LH) : rappels et perspectives	17
a) Généralités.....	17
b) Une histologie caractéristique	29
2) Place de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au 18-fluoro-désoxy-glucose (18-FDG) dans le LH.....	31
a) TEP au 18-FDG : rappels	31
b) TEP au 18-FDG et LH : du diagnostique à la thérapeutique	31
B/ Evaluation de la réponse thérapeutique par 18-FDG-TEP dans le Lymphome de Hodgkin	34
1) Intérim TEP-TDM	35
2) Fin de traitement.....	38
3) Historique et résumé sur les critères d'interprétation	41
C/ Cinétique de fixation du 18-FDG dans les cellules	54
1) A l'échelle cellulaire.....	54
2) A l'échelle clinique.....	57
Partie 2 : Etude acquisitions tardives et LH (Dual-point)	65
A/ Matériel et méthodes	65
1) Critères d'inclusion	65
2) Protocole d'acquisition.....	66
3) Méthodes d'interprétation et de quantification	67
B/ Résultats.....	70
1) Population	70
2) Bilan initial	72
3) Intérim	74
4) Fin de traitement.....	81
C/ Discussion.....	88
D/ Conclusion.....	99
Annexe : principes de la TEP au 18-FDG	102
Table des abréviations	110
Références bibliographiques.....	111
Résumé.....	119
Serment d'Hippocrate.....	120

Introduction : hypothèse et objectif de l'étude

La prise en charge du lymphome de Hodgkin (LH) a connu beaucoup d'évolution au cours des années, en étant notamment de plus en plus personnalisée pour chaque patient. **L'adaptation de la stratégie thérapeutique** permet d'obtenir une balance efficacité/toxicité de plus en plus optimale. La **TEP-TDM au 18-FDG** prend une place de plus en plus importante dans cette stratégie, grâce à l'information métabolique supplémentaire qu'elle apporte lors du bilan d'extension initial, mais aussi lors de l'évaluation de la réponse thérapeutique en intérimaire (intérim TEP) et fin de traitement.

En effet, son intérêt pronostique en intérim et en fin de traitement dans le LH est établi [1]. Il existe donc une utilité potentielle de celle-ci dans l'adaptation du traitement en fonction de ses résultats, notamment afin de limiter la toxicité thérapeutique ou au contraire afin d'adopter une stratégie plus agressive selon les cas.

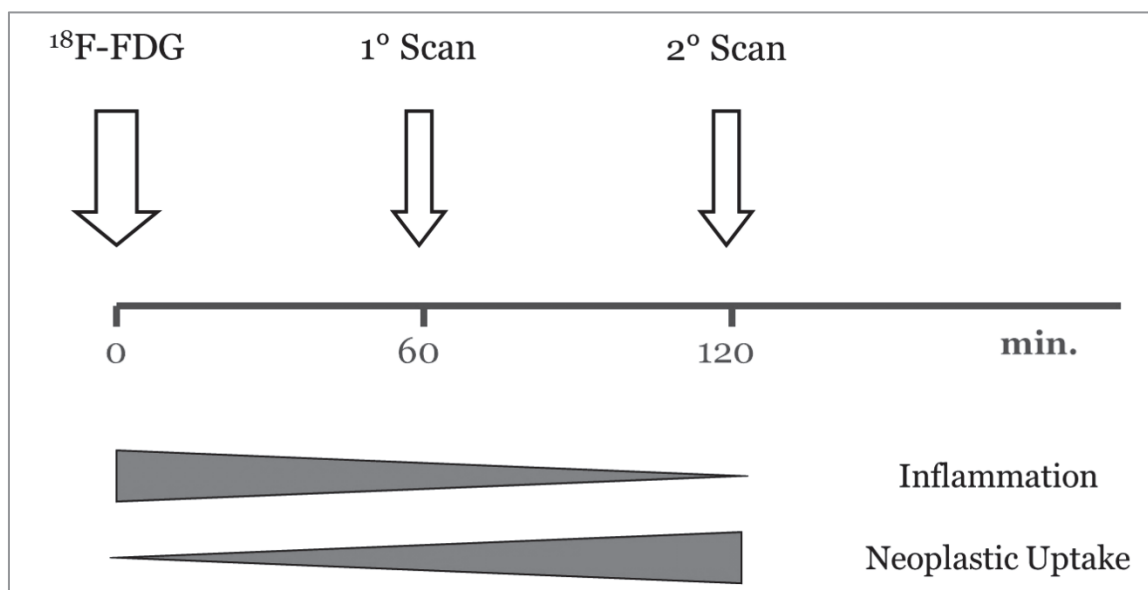
Néanmoins, malgré une valeur prédictive négative élevée (95-97%), la **valeur prédictive positive de la TEP-TDM intérim reste limitée (65-90%)** [2], avec un taux de faux positifs élevé, surtout en présence de masse médiastinale de type Bulky. Ces faux positifs sont liés à la présence de **fixation minimale résiduelle (MRU)**, présente chez 8 à 10% des patients atteints de LH lors de l'intérim-TEP. Cette fixation minimale résiduelle pourrait être due soit à la persistance de cellules tumorales, soit à des remaniements inflammatoires non tumoraux, généralement induits par les traitements.

Afin de mieux différencier ces deux étiologies, deux attitudes sont possibles :

- ⇒ **Améliorer les critères d'interprétation** (c'est le travail qui s'effectue actuellement lors des *workshop* internationaux sur le lymphome, avec notamment la mise en place de l'échelle visuelle en 5 points de Deauville) ;
- ⇒ **Proposer une technique d'acquisition complémentaire telle que la double acquisition (dual-point, 2P-TEP).**

Comme pour d'autres catégories tumorales décrites dans la littérature, en étudiant la cinétique de fixation du FDG, la 2P-TEP permettrait alors de différencier, au sein des fixations minimales résiduelles, celles qui sont d'origine inflammatoire de celles d'origine tumorale (*Figure 1*).

Figure 1 : principe de la 2P-TEP ; l'hypothèse émise dans notre travail est la suivante : la captation du FDG augmente au cours du temps pour le tissu tumoral et diminue pour le tissu inflammatoire.



- ⇒ **L'objectif de ce travail est donc d'évaluer les performances diagnostiques de la 2P-TEP dans le LH avec atteinte ganglionnaire volumineuse, en intérim et en fin de traitement**, en corrélant ses résultats au suivi des patients et/ou aux données biopsiques. Cette évaluation nous permettra d'apprécier **si la 2P-TEP présenterait un intérêt dans l'évaluation thérapeutique du LH, et notamment si elle pourrait améliorer la valeur prédictive positive (VPP) de la TEP-TDM**. Si notre hypothèse est confirmée par nos résultats préliminaires, nous pourrions alors justifier la mise en place d'un travail prospectif futur afin de confirmer ces données.
- ⇒ Pour cela, nous avons réalisé **un travail rétrospectif préliminaire** portant sur des patients présentant une atteinte ganglionnaire volumineuse du LH. Nous avons d'une part analysé les patients qui ont eu une acquisition 2P-TEP lors du bilan initial afin de confirmer la cinétique de captation ascendante de la masse ganglionnaire. Nous avons d'autre part analysé les patients qui ont eu une 2P-TEP lors du bilan intérim et/ou de fin de traitement, qui avait été réalisée en raison d'une **fixation minimale résiduelle litigieuse**. Les acquisitions 2P-TEP qui avaient été réalisées consistaient en une première acquisition TEP-TDM standard à 60 +/- 10 minutes, suivie d'une deuxième acquisition à 120 +/- 10 minutes (*Figure 1*) centrée sur la masse ganglionnaire (bilan initial) ou sur la fixation résiduelle litigieuse (intérim/fin de traitement). Nous avons alors comparé les performances diagnostiques de la 2P-TEP au standard de référence le plus utilisé pour apprécier

les fixations résiduelles, l'échelle en 5 points de Deauville. Les critères de vérité étaient le suivi des patients et/ou la biopsie quand celle-ci avait été réalisée.

Dans ce document, nous allons tout d'abord aborder en Partie 1 :

- Quelques rappels sur la pathologie lymphomateuse de Hodgkin ;
- L'apport de la TEP-TDM dans le LH et ses limites, lors du bilan initial, intérim et de fin de traitement ;
- Les éléments de littérature sur la cinétique de captation du FDG et sur la technique dual-point (2P-TEP) qui constituent le rationnel de notre travail.

Nous aborderons ensuite en Partie 2 notre étude préliminaire, avec les paragraphes matériel et méthodes, résultats, discussion et enfin conclusion.

Partie 1 : Contexte

A/ LH et TEP au 18-FDG : rappels

1) Le lymphome de Hodgkin (LH) : rappels et perspectives

a) Généralités

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne d'origine lymphoïde caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg; décrit en 1832 par Thomas Hodgkin [3], il reste une entité distincte au sein des lymphomes malins.

Tout d'abord, revoyons quelques notions d'épidémiologie : le LH reste une pathologie peu fréquente avec un taux d'incidence de 2,4 pour 100000 habitants par an en France en 2000, soit 1400 nouveaux cas et 200 décès cette année-là [4]; grâce aux progrès thérapeutiques, une baisse du taux de mortalité a été observée entre 1980 et 2000, qui est passé de 1/100000 à 0,3/100000 habitants.

Le LH est 1,5 à 2 fois plus fréquent chez l'homme, et deux pics d'incidence sont observés, respectivement entre 20 et 30 ans, et à partir de l'âge de 50 ans.

L'étiologie reste inconnue mais des facteurs environnementaux, iatrogènes et immuno-génétiques ont néanmoins été identifiés. Par exemple, une fréquence multipliée par 100 a été constatée chez le jumeau monozygote d'un malade [5]. La détection de gènes prouvant une infection latente par le virus Epstein Barr (EBV) est retrouvée dans la moitié des cas de LH [6].

Le mode d'extension de la maladie se fait le plus souvent par voie lymphatique, de proche en proche. Les études menées par Kaplan et Rosenberg (université de Stanford) ont montré que le site initial est, par ordre de fréquence, intra-thoracique, cervical haut ou moyen, inguino-crural ou lombaire, ou axillaire. La diffusion par voie hémotogène est le second mode d'extension, et est impliquée dans l'atteinte splénique, osseuse et médullaire, pulmonaire et hépatique. Une atteinte par contiguïté à partir d'un ganglion envahi est également possible, notamment dans les extensions au péricarde, à la paroi thoracique ou à une vertèbre isolée. Les autres localisations de la maladie sont beaucoup plus rares mais existent et peuvent être très variées, comme des localisations rectale ou cérébelleuse par exemple [7, 8].

Les circonstances de découverte sont, dans 80% des cas, une adénopathie périphérique (cervicale, sus-claviculaire le plus souvent) ; dans 10% des cas, une adénopathie médiastinale découverte sur une radiographie thoracique systématique, ou devant des signes de compression (toux, dyspnée, douleur) ; enfin, dans 10 à 20% des cas, des signes généraux tels que fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement ou prurit [3].

Le diagnostic positif de LH repose sur le prélèvement histologique, le plus souvent la biopsie-exérèse d'une adénopathie (*Cf 1)b) une histologie caractéristique*).

La prise en charge d'un patient présentant un LH passe tout d'abord par **l'évaluation avant traitement**, qui comporte classiquement trois axes :

i. Le bilan d'extension :

- tout d'abord, une évaluation clinique est bien entendu requise, comprenant un examen clinique (palpation des aires ganglionnaires, recherche d'une hépato-

splénomégalie) et un interrogatoire à la recherche de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, perte de plus de 10% du poids corporel).

- Une évaluation biologique permet la recherche de facteurs pronostiques tels que l'augmentation de la vitesse de sédimentation, l'anémie, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, la lymphopénie et l'hypo albuminémie. Tout récemment, le rôle d'une infection récente par le virus d'Epstein-Barr, avec présence de copies d'ADN viral dans le plasma a été démontré [9].
- Le bilan d'imagerie permet d'identifier les différentes localisations de la maladie, et d'évaluer le volume tumoral de celle-ci. La radiographie thoracique de face et de profil reste un outil intéressant, permettant d'avoir une idée de l'importance de la masse ganglionnaire médiastinale, en mesurant la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse tumorale (M) rapportée à la largeur du thorax (T) mesurée dans l'espace T5-T6 ; la masse est définie comme volumineuse ou Bulky si le rapport M/T atteint 0,35 (figure 2).

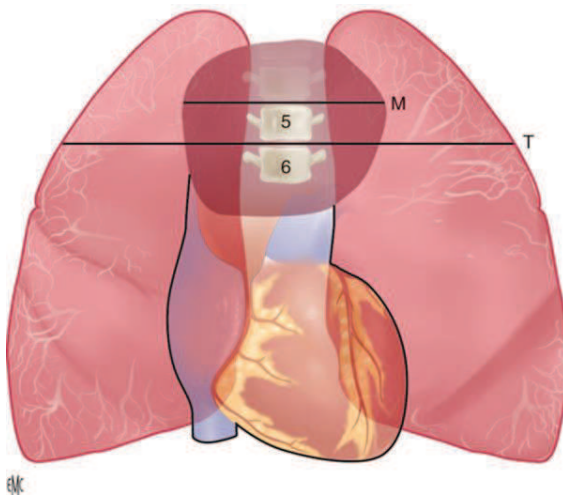


Figure 2 :

Atteinte médiastinale volumineuse : définition du rapport M/T : mesure maximale de la masse tumorale rapportée au diamètre thoracique au niveau de T5-T6. $M/T \geq 0,35$. Thorax face debout.

La tomodensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne permet la recherche d'adénopathies sus et sous-diaphragmatiques, dont l'identification est basée sur des critères anatomiques tels que la taille, et la recherche d'atteintes extra-

ganglionnaires, notamment hépatique et splénique après injection de produit de contraste iodé, et pulmonaire avec la réalisation de coupes fines en apnée. **La tomographie par émission de positons au 18-fluoro-désoxy-glucose** (TEP au 18-FDG) couplée à une TDM (TEP-TDM) tient actuellement une place importante dans le bilan d'extension ; en effet, le LH étant un lymphome avide en 18-FDG, les performances diagnostiques de la TEP ont été démontrées supérieures à celles de la TDM à plusieurs reprises dans la littérature [10].

- **La biopsie ostéo-médullaire (BOM)** reste la référence pour l'appréciation de l'envahissement ostéo-médullaire, et est systématique en présence de signes généraux, d'une forme disséminée ou d'un déficit immunitaire. Elle reste optionnelle pour les formes localisées sans signes généraux. Récemment, deux études rétrospectives sur un large nombre de sujets ont montré que la TEP/TDM au 18-FDG était aussi sensible que la BOM (sensibilité évaluée à 100 % et spécificité à 76,6 %) [1, 11]. Dans une autre expérience, la haute sensibilité (100%) de la BOM dans la détection de l'atteinte ostéo-médullaire dans le LH permettrait de ne pas effectuer de BOM chez les patients ne présentant pas de fixation du FDG à ce niveau [12].
- Enfin, des investigations optionnelles sont parfois requises, au cas par cas, comme l'échographie abdominale pour l'exploration de nodules spléniques, ou l'IRM pour les localisations osseuses, épidurales, musculaires ou neurologiques.

ii. **La classification**

La **classification d'Ann Arbor** définit 4 stades, de I à IV, en fonction de l'extension de la maladie (*Tableau 1*). Elle est, depuis 1971, le principal élément de décision thérapeutique. En 1988, une modification du système de Ann Arbor, dite classification de Cotswolds, propose de préciser une atteinte ganglionnaire

volumineuse, définie comme une masse ganglionnaire abdominale ou périphérique supérieure à 10 cm, ou un rapport médiastinal M/T supérieur à 0,35 [13]. Les formes sus-diaphragmatiques (stades I et II) représentent environ deux tiers des patients, et se répartissent selon les facteurs pronostiques de l'EORTC (*décrits au paragraphe suivant*) en groupes favorable (60%) et défavorable (40%) ; les formes localisées sous-diaphragmatiques sont peu fréquentes (moins de 5%) ; les stades disséminés (III et IV) représentent environ un tiers des patients [3].

Tableau 1 : Classification de Ann Arbor

Classification de Ann Arbor :

Stade I

- atteinte d'une seule aire ganglionnaire.
- IE : atteinte localisée d'un seul territoire Extra ganglionnaire.

Stade II

- atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
- IIE : atteinte Extra ganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.

Stade III

- atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
- IIIS : avec atteinte Splénique.
- IIIE : avec atteinte Extra ganglionnaire localisée.

Stade IV

- atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire.

Auxquels il peut être ajouté les lettres :

- **E** : ajouté aux stades I, II, III, s'il y a une atteinte viscérale contiguë
- **A** : si aucun signe de B
- **B** : s'il y a amaigrissement inexpliqué de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois ou Fièvre inexpliquée >38°C de plus de 8 jours ou Sueurs nocturnes profuses.
- **X** : Masse tumorale volumineuse (>10cm ou rapport MT >0.35).

iii. Facteurs et groupes pronostiques

- **Facteurs pronostiques**

Tout d'abord, les facteurs liés à l'hôte tels que le sexe masculin et l'âge avancé aggravent le pronostic. Les signes cliniques d'évolutivité, l'extension de la maladie et le volume tumoral sont également des facteurs cliniques défavorables. L'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20% des patients de stade I-II, est un facteur défavorable pour la survie sans rechute chez les stades localisés [14]. Des facteurs biologiques tels que l'augmentation de la vitesse de sédimentation, l'anémie, l'augmentation des LDH, l'hyperleucocytose, la lymphopénie, et l'hypo albuminémie ont également une valeur pronostique. Les patients infectés par le VIH ont également été décrits comme une population de moins bon pronostic [15, 16]. De nouveaux facteurs pronostiques, comme plusieurs cytokines (CD25, CD8, interleukine 6 et CD30 soluble) [17], des profils de gènes ou encore le microenvironnement tel que la présence d'ADN viral d'EBV [9], sont des paramètres intéressants, mais non utilisés en pratique clinique courante.

- **Scores pronostiques et groupes pronostiques thérapeutiques**

Le traitement d'un patient atteint de LH est défini selon le stade d'extension et les facteurs de risque. Un traitement standard est généralement défini pour chaque groupe pronostique thérapeutique.

⇒ **Facteurs pronostiques de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC)** : utilisé pour les stades I et II sus diaphragmatiques, classés selon l'âge (>50ans), le nombre de territoires

ganglionnaires atteints, l'atteinte médiastinale volumineuse, les signes généraux et l'élévation de la vitesse de sédimentation (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Facteurs pronostiques de l'EORTC

Facteurs pronostiques (Fp)	Groupes thérapeutiques
Fp défavorables de l'EORTC (stades I-II sus-diaphragmatiques) : <ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 50 ans - Aires ggl $>$ 3 - Symptômes B et VS \geq 30 mm 1^{ère} heure ou absence de symptômes B et VS \geq 50 - Masse ganglionnaire volumineuse (\geq 10 cm ou IMT \geq 0,35). 	<u>Favorable</u> : aucun facteur défavorable <u>Défavorable</u> : au moins un facteur défavorable

⇒ **Score pronostique international (IPS)** : utilisé pour la maladie avancée (stade III-IVB), il est défini à partir de 7 variables indépendantes : l'âge, le sexe masculin, le stade IV, l'hypoalbuminémie, l'anémie, l'hyperleucocytose, la lymphopénie (*tableau 3*) [18]. Ce score a été le plus utilisé au cours des 10 dernières années ; plus récemment, la TEP a été décrite comme un facteur indépendant de l'IPS dans les stades disséminés pour la survie sans progression [19].

Tableau 3 : Score Pronostique International (IPS)

Facteurs pronostiques défavorables :

- **Sexe masculin**
- **Age \geq 45 ans**
- **Stade IV**
- **Albuminémie $<$ 40 g/L**
- **Concentration d'hémoglobine $<$ 10,5 g/dL**
- **Leucocytose \geq 15000/mm³**
- **Lymphopénie $<$ 600/mm³ (ou taux de lymphocytes $<$ 8% des leucocytes)**

Si **au moins 3 des critères** (sur les 7) sont présents, alors la maladie appartient au groupe pronostique défavorable.

- ⇒ **Critères du German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) :**
s'appliquent à tous les stades et individualisent trois groupes (*tableau 4*):
les formes localisées I-II sans facteurs de risque, les formes intermédiaires
et les formes avancées (stade IIB avec atteinte médiastinale volumineuse
et/ou atteinte extra-ganglionnaire, stades III-IV) [20].
- ⇒ Les scores pronostiques, qui permettent de définir une stratégie
thérapeutique adaptée pour une catégorie de patients définie en fonction
de la présence ou non au bilan initial de variables cliniques avec une
valeur pronostique reconnue, sont actuellement reconsidérés en raison
d'une part, des progrès thérapeutiques, et d'autre part, des progrès de
l'imagerie fonctionnelle. C'est pour ces raisons que l'évaluation du rôle

décisionnel de la TEP dans les essais thérapeutiques est nécessaire et prend une place grandissante.

Tableau 4 : critères du GHSG

		Stade Ann Arbor			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Facteurs de risque (FDR)	Aucun FDR	Atteinte limitée		Atteinte avancée	
	≥ 3 aires gg atteintes	Atteinte intermédiaire			
	Elévation de la VS				
	Volumineuse masse médiastinale				
	Atteinte extra-ganglionnaire				

L'évaluation de la réponse au traitement est fondée classiquement sur l'examen clinique, la radiographie thoracique et la TDM. L'existence d'une masse résiduelle, très fréquente dans le LH, retrouvée chez deux malades sur trois, surtout en région médiastinale, a rendu ces critères insuffisants ; progressivement, le recours à la TEP au 18-FDG a permis d'améliorer la qualité de l'évaluation de la réponse au traitement, en introduisant la notion de réponse métabolique. Nous reviendrons à ces notions dans un paragraphe dédié (*place de la TEP dans le LH*).

Les thérapeutiques permettent aujourd'hui de guérir environ 80-90% des patients. Les progrès des méthodes diagnostiques et thérapeutiques actuelles et futures tendent à nous faire exercer de plus en plus une médecine personnalisée, adaptée à chaque individu ; en

effet, la toxicité des traitements a été réduite notamment grâce à la possibilité de distinguer les formes localisées des formes avancées et ainsi d'adapter la thérapeutique, plus particulièrement par l'emploi plus rationnel de la radiothérapie. La réduction de la toxicité thérapeutique, et l'amélioration du pronostic des formes qui rechutent ou qui résistent au traitement standard sont les principaux objectifs actuels des protocoles de recherche, en impliquant notamment les résultats de la TEP au 18-FDG dans les stratégies thérapeutiques.

Les moyens thérapeutiques comprennent chimiothérapie, radiothérapie, et, dans les formes réfractaires, autogreffe après intensification.

- De nombreux protocoles de chimiothérapie existent [3] ; en France, comme dans beaucoup d'autres pays, le schéma **ABVD** (doxorubicine, bléomycine, vincristine, dacarbazine) reste actuellement le plus utilisé en première ligne, avec un rapport bénéfice-risque plutôt élevé. Il présente un risque gonadique peu élevé, mais a un potentiel risque myocardique pour des doses cumulatives de doxorubicine combinées à la radiothérapie (ne pas dépasser huit cycles de doxorubicine) et un risque de toxicité pulmonaire par la bléomycine dans 20 % des cas. Avec le protocole **BEACOPP** renforcé (bléomycine, etoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone), le concept de dose-intensité a été introduit par le GHSG (Groupe Allemand pour l'Etude du Lymphome de Hodgkin), avec un taux de guérison amélioré. La survie sans progression à 10 ans est augmentée de 64 à 82% comparativement au protocole COPP/ABVD (COPP = clophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone), mais sa toxicité aigüe hématologique et gonadique, et surtout tardive sous forme de

leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques et cancers secondaires sont significativement plus élevées [21].

- La radiothérapie a été le premier traitement curatif du LH. Elle est à présent utilisée uniquement en combinaison avec la chimiothérapie. L'irradiation *involved-field*, c'est-à-dire l'irradiation des seuls territoires ganglionnaires initialement atteints, est devenue le volume standard pour une association radio-chimiothérapie. Elle est classiquement délivrée après la chimiothérapie, avec une dose de 30 Gray, étalée en plusieurs séances (9 à 10 Gy par semaine en cinq séances). Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteur de risque, une réduction possible de la dose à 20 Gy a été démontrée [3]. Une irradiation intéressant uniquement les ganglions initialement atteints, grâce aux techniques modernes d'irradiation et à l'utilisation de la TEP-TDM réalisée en position de traitement, permettrait d'augmenter la précision de l'irradiation et la protection des organes sains [22].
- Evolution des stratégies thérapeutiques : dans les stades localisés, la radiothérapie exclusive est abandonnée depuis les années 1990, avec une supériorité démontrée de l'association chimiothérapie-*involved-field* radiothérapie dans des essais randomisés [23], tels que l'essai H8-Favorable de l'intergroupe EORTC-GELA [24]. Pour les stades disséminés, la radiothérapie de consolidation n'est plus indiquée après obtention d'une rémission complète par la chimiothérapie [25]. Les indications de l'irradiation complémentaire en cas de TEP-FDG positive après chimiothérapie se font actuellement au cas par cas. De nombreux essais thérapeutiques explorent encore les différentes possibilités thérapeutiques qui permettraient de

s'adapter au mieux à chaque patient. Nous exploreront le rôle de la TEP-FDG dans ce domaine dans un chapitre dédié.

- En cas de rechute ou de forme réfractaire, une chimiothérapie de réduction tumorale utilisant des médicaments sans résistance croisée avec le traitement initial, et utilisée avec intensité de dose, suivie, en cas de chimio sensibilité, par un conditionnement suivi d'autogreffe de CSP (Cellules Souches Périphériques) peut être proposée chez les patients pouvant recevoir une intensification. En cas de rechute tardive (plus de 12 mois après la fin du traitement initial) sans facteur de risque, une chimiothérapie à dose conventionnelle (choisie selon le traitement initial et la dose cumulée de doxorubicine), suivie ou non d'une radiothérapie, est généralement proposée en première intention.

La surveillance après traitement comprend bien entendu un suivi clinique régulier (tous les 3 mois durant les deux premières années, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans), et la réalisation d'examens systématiques pour les cinq premières années (numération-formule-sanguine, VS, radiographie thoracique, éventuellement TDM notamment thoracique). Le recours systématique à la TEP-FDG n'est pas recommandé dans la surveillance du LH [26]. Il peut être justifié en cas de suspicion de rechute, ou dans certains cas, pour les sujets à haut risque d'échec du traitement comme les sujets avec une TEP-TDM intérim positive.

b) Une histologie caractéristique

Le LH est caractérisé par la présence de **cellules de Reed-Sternberg (CRS)**, qui sont à la base du diagnostic. Des études cliniques et biologiques ont démontré qu'il s'agissait d'une origine lymphoïde.

La CRS est une grande cellule (25 à 50 µm), avec un noyau clair, simple ou double (en cas de double-noyau avec nucléole apparent l'aspect est parfois en « yeux de chouette »), de volumineux nucléoles et un cytoplasme abondant et pâle. Les CRS expriment rarement et faiblement les marqueurs lymphoïdes B ou T ; l'expression du CD30, marqueur d'activation, est beaucoup plus fréquente. L'expression du CD20 ou du CD15 sont également utiles au diagnostic. Il n'existe aucune anomalie cytogénétique spécifique ou récurrente. Une sécrétion de diverses cytokines a été rapportée dans le LH, incluant les interleukines IL2, IL5, IL6, IL7, IL9, IL10 et IL13, GM-CSF, la lymphotoxine alpha et le TGF-beta. L'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines a permis de démontrer le caractère monoclonal B des CRS.

Il faut souligner que dans les masses lésionnelles, les CRS sont très minoritaires (moins de 1%) par rapport aux cellules réactionnelles qui constituent l'infiltrat polymorphe réactionnel (lymphocytes T CD3 positifs, granulome, sclérose,...). Ceci est particulièrement important pour notre travail. En effet, d'une part la captation du FDG est majoritairement due aux cellules de l'infiltrat réactionnel et d'autre part on fait l'hypothèse que la cinétique de cette fixation est différente de celle des CRS justifiant l'imagerie tardive.

Selon les caractéristiques de l'infiltrat, plusieurs sous-types histologiques sont distingués selon la classification de l'OMS 2008 :

Le LH classique dont on distingue quatre sous-types :

- **Forme scléronodulaire (70%)** : la plus fréquente, avec épaissement fibreux de la capsule, parenchyme nodulaire, fibrose annulaire ou en bandes épaisses. Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant donnant un aspect lacunaire.
- **Forme à cellularité mixte (20-25%)** : population cellulaire abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes, dont l'ensemble constitue un granulome.
- **Forme riche en lymphocytes (5%)** : prolifération de petits lymphocytes avec des CRS typiques en immunohistochimie (à la différence du paragranelome de Lennert).
- **Forme à déplétion lymphocytaire (moins de 5%)** : la plus rare, variante riche en CRS, avec fibrose collagène diffuse et déplétion des lymphocytes non tumoraux.

Le LH à prédominance lymphocytaire :

Ce sous-type, anciennement appelé paragranelome de Lennert, est une forme rare (5%). Il présente dans la plupart des cas une architecture nodulaire et il ressemble en tout point, et même dans la structure macroscopique, à un lymphome à cellules B indolent. Les cellules tumorales sont grandes avec un noyau volumineux, clair, polylobé (aspect en pop-corn) et de nombreux nucléoles. L'architecture nodulaire sans fibrose est évocatrice. Le traitement de cette variante histologique est différent des formes classiques de LH. Il comprend une radiothérapie pour les formes localisées, ou une chimiothérapie traditionnelle (par exemple ABVD) associée ou non à du rituximab.

2) Place de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au 18-fluoro-désoxy-glucose (18-FDG) dans le LH

a) TEP au 18-FDG : rappels

La tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) est une modalité d'imagerie médicale qui fournit la distribution tridimensionnelle d'une molécule marquée par un émetteur de positons et l'anatomie associée. Cette technique permet d'effectuer ce que l'on appelle de l'imagerie métabolique, notamment en utilisant le 18-FDG qui est un radiopharmaceutique analogue du glucose, et qui est le plus utilisé, notamment dans le domaine oncologique. La TEP-TDM au 18-FDG est en perpétuelle évolution ; les derniers développements permettent de réaliser des acquisitions corps entier TEP/TDM en moins de 20 minutes [27]. Les principes de la TEP-TDM au 18-FDG ainsi que quelques éléments portant sur la quantification en TEP sont exposés en Annexe page 102 .

b) TEP au 18-FDG et LH : du diagnostic à la thérapeutique

L'introduction de l'imagerie fonctionnelle par TEP au 18-FDG a bouleversé la prise en charge des lymphomes, notamment le LH et le lymphome B diffus à grandes cellules (qui est un lymphome non hodgkinien agressif), avec un nombre de publications sur ce sujet en constante augmentation depuis cette dernière décennie.

En effet, **l'avidité de plusieurs sous-types histologiques de lymphomes pour le 18-FDG** permet d'ajouter une information fonctionnelle précieuse à l'information anatomique fournie par l'imagerie conventionnelle telle que la TDM. Les lymphomes les plus avides sont

le LH (surtout dans sa forme scléro-nodulaire), le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome folliculaire (surtout de grade 3), le lymphome de Burkitt, les lymphomes T et du manteau, tandis qu'une faible fixation du 18-FDG est observée pour la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire et les lymphomes B extra-ganglionnaires de la zone marginale [28].

Les outils de quantification sont également proposés en complément, à la fois lors du bilan initial et lors de l'évaluation thérapeutique. Par exemple, lors du bilan initial, dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH), un SUVmax élevé, notamment supérieur à 10, est corrélé à un sous-type histologique plus agressif [29, 30]. Les progrès technologiques nous ont aussi apporté des nouveaux outils pour l'évaluation quantitative et qualitative de la masse tumorale lors du bilan d'extension initial. Grâce à des nouveaux logiciels spécifiquement conçus, on peut à présent mesurer le volume métabolique tumoral (MTV) et la glycolyse totale lésionnelle (TLG), à partir du nombre de voxels détecté au sein des volumes d'intérêts correspondants à l'atteinte lymphomatose ganglionnaire et extra-ganglionnaire, auparavant identifiés et tracés manuellement par le médecin nucléaire. Ces indexes ont montré une valeur pronostique dans la prédiction de la réponse finale au traitement de première ligne chez les lymphomes à cellules B agressifs (Mikhaeel, présentation lors de la 12^e International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano 2013).

Lors du bilan initial, que ce soit pour les LH ou LNH, la TEP-TDM au 18-FDG est considérée dans plusieurs publications comme la meilleure stratégie d'imagerie lors du bilan d'extension comparée à la TDM ou à la TEP seule [10, 31], avec une sensibilité comprise entre 92 et 100% et une spécificité comprise entre 91 et 100% selon les séries. En reclassant

les patients atteints de LH (*up-staging* ou *down-staging*), la TEP-TDM pourrait théoriquement améliorer la survie des patients en modifiant la stratégie thérapeutique [32]. Les changements de l'attitude thérapeutique suite aux résultats de la TEP-TDM varient de 1 à 45% dans la littérature [33].

Lors du bilan d'extension, les limites des scores pronostiques cliniques classiques tels que l'IPS ont été soulevées, surtout parce que la stratification en sous-groupes de risques différents dans une étude clinique n'est pas vraiment transposable à un patient individuel dans la pratique quotidienne [34]. La TEP-TDM a donc une **valeur pronostique** surajoutée potentielle non négligeable. Elle peut également permettre de guider le site de biopsie-exérèse le plus accessible dans les cas diagnostiques difficiles.

Concernant l'atteinte ostéo-médullaire, elle est relativement peu fréquente dans le LH et est habituellement considérée comme un facteur de mauvais pronostic, et a donc une importante valeur pronostique lors du bilan initial. Actuellement, la biopsie ostéo-médullaire (BOM), pratiquée au niveau de la crête iliaque, reste l'examen de référence pour apprécier l'envahissement ostéo-médullaire, parfois complétée par l'IRM selon les disponibilités. La TEP-TDM semble néanmoins être aussi sensible que la BOM à l'aveugle [1]. Cette haute sensibilité pourrait permettre d'éviter la BOM lorsqu'il n'y a pas de fixation ostéo-médullaire en TEP-TDM [12]. Une récente étude rétrospective incluant 454 patients a montré que si 1% des patients étaient reclassés (*up-staged*) d'après les résultats de la BOM, ils restaient malgré cela dans le même groupe de risque clinique et donc sans modification de la stratégie thérapeutique [11]. Tout récemment, au cours du 12ème Congrès International sur les Lymphomes Malins, on a proposé d'abandonner la BOM chez les patients atteints de LH qui ont fait un bilan initial d'extension avec TEP-TDM, mais cette

stratégie devra être validée dans le futur.

Lors du suivi thérapeutique (TEP intérimaire, « **interim-TEP** » généralement après 2 cycles de chimiothérapie, et **TEP finale** à la fin du traitement), la TEP a également une place grandissante grâce à son information métabolique supplémentaire permettant une meilleure caractérisation des masses résiduelles, et reste un domaine de recherche majeur pour les médecins nucléaires et les hématologues, avec de nombreux essais en cours, que nous développerons dans le chapitre suivant.

Lors de la surveillance, comme déjà précisé en introduction, le recours systématique à la TEP n'est pas recommandé [26].

B/ Evaluation de la réponse thérapeutique par 18-FDG-TEP dans le Lymphome de Hodgkin

Dans le LH, les taux de survie des patients sont en constante augmentation dans toutes les décades, même au-delà de 60 ans, résultant plus d'une amélioration de la prise en charge globale plutôt que d'avancées thérapeutiques majeures. Malgré cela, les modèles pronostiques courants qui reposent essentiellement sur des variables cliniques pré-thérapeutiques restent insuffisants pour adapter au mieux la stratégie thérapeutique au

patient, surtout à l'échelle individuelle. L'identification précoce des patients au pronostic défavorable permettrait d'intensifier la stratégie thérapeutique, tandis que l'on pourrait éviter une toxicité thérapeutique excessive dans le cas contraire [2]. La TEP-TDM au 18-FDG a introduit la notion d'imagerie fonctionnelle ; elle fournit une information métabolique supplémentaire, permettant une nette amélioration dans la caractérisation des masses résiduelles fréquemment retrouvées en cours ou après traitement, par rapport aux critères morphologiques classiques fournis par la TDM.

Dans l'évaluation de la réponse thérapeutique, la TEP-TDM est utilisée en « intérim », c'est-à-dire pendant le traitement par chimiothérapie, le plus souvent après 2 cycles, et à la fin du traitement (TEP finale). L'avantage d'une évaluation très précoce en cours de traitement est évident ; on peut de cette façon : (1) identifier précocement les sujets qui ont une réponse sous-optimale à la chimiothérapie, ou qui sont résistants au traitement ; (2) intensifier le traitement seulement chez les sujets qui nécessitent une telle stratégie ; (3) éviter toute toxicité à la plupart des patients, qui sont bons répondeurs [35]. Nous allons voir successivement la valeur pronostique dans ces deux cas de figure.

1) Intérim TEP-TDM

- **Formes localisées** : un tiers des patients atteints de LH ont une forme localisée, avec un taux de guérison estimé à 90-95% ; dans ce cas de figure, il est important de limiter les toxicités thérapeutiques, notamment tardives comme les néoplasies secondaires et l'atteinte cardio-vasculaire, tout en maintenant une efficacité thérapeutique [23]. Le traitement classique par 4 cycles d'ABVD suivie de radiothérapie (*involved-field radiotherapy, IFRT*) pourrait être réduit par exemple en diminuant le nombre de cycles de chimiothérapie ou en supprimant la

radiothérapie. L'étude HD10 du GHSG, chez des patients présentant une forme localisée avec facteurs pronostiques favorables, suggère qu'un traitement par 2 cycles d'ABVD suivi de 20 Gy d'IFRT serait aussi efficace qu'un traitement par 4 cycles d'ABVD suivi de 30 Gy d'IFRT [36]. L'intérim TEP pourrait alors être un outil d'évaluation intéressant afin de diminuer les doses thérapeutiques selon ses résultats. Plusieurs études explorent actuellement l'escalade thérapeutique par BEACOPP en cas d'intérim TEP positive, comme l'étude H10 par l'EORTC/GELA/ILL, les essais CALGB 50604 et 50801, et l'étude ECOG 2410. D'autres études en cours (H10, HD16, RAPID) proposent le schéma suivant : si l'intérim TEP reste positive après 2-3 ABVD, on complète par 1-2 ABVD supplémentaires puis IFRT, sinon, 2 ABVD complémentaire sans radiothérapie en cas de TEP négative.

Néanmoins, surtout chez les stades localisés, **la valeur prédictive positive (VPP) de la TEP reste moindre (65-90%) avec un taux de faux positifs élevé (30 à 50%)**. C'est par exemple le cas dans le travail rapporté par Hutchings et al., portant sur une série de 77 patients atteints de LH ; après 2 cycles de chimiothérapie, 16 patients avaient un intérim-TEP positive, et parmi ceux-ci, 5 patients faux positifs étaient toujours en rémission complète à la fin du suivi, dont 4 avec un stade localisé [37]. La biopsie des patients avec TEP positive n'est pas toujours la solution, à cause de problèmes d'échantillonnage, et de manière générale, d'une sensibilité insuffisante. En cas de masse médiastinale volumineuse de type Bulky, la VPP est encore moindre (47% après 2 cures d'ABVD) (Rigacci, VIII International Symposium on HL. Cologne 2010). **En revanche, la valeur prédictive négative (VPN) est élevée (95-97%)** [37] et une intérim TEP négative après deux cycles d'ABVD est associée à un taux de survie sans progression estimée à 90-95% [38, 39]. Dans l'étude anglaise RAPID, des patients

non Bulky, de stade localisé (I-IIA), bénéficient d'une intérim TEP après 3 cycles d'ABVD. Si la TEP est positive, un 4^e cycle d'ABVD suivie d'IFRT sont réalisés. Si elle est négative, les patients sont randomisés en deux sous-groupes : pas de traitement complémentaire ou IFRT. Les résultats préliminaires qui portent sur 571 patients montrent que 74,6% des patients ont une TEP négative (soit encore 25,4% de TEP positives). Parmi cette population TEP négative, 92,6% sont en survie sans progression avec un suivi médian de 34,1 mois, ce qui montre encore une fois une bonne valeur prédictive négative de la TEP [40]. Les résultats mis à jour fin 2012 montrent que la survie sans progression à 3 ans est légèrement meilleure dans le groupe TEP négative traité par IFRT comparativement à celui TEP négative sans traitement complémentaire (94,5 % vs 90,8 %), mais toujours inférieure au seuil de non-infériorité de 6% prévu comme objectif primaire de l'essai.

- **Formes avancées** : la TEP est également utilisée à la fois pour améliorer l'efficacité thérapeutique, et pour éviter les toxicités des traitements si elles ne sont pas nécessaires. Cependant, contrairement aux stades localisés, on privilégie ici l'efficacité thérapeutique par rapport à la toxicité. Les auteurs Hutchings et Gallamini ont démontré dès les années 2000 que la réalisation d'une intérim TEP précoce après 2 cycles de chimiothérapie chez les stades avancés de LH était prédictive de la réponse au traitement, indépendamment des scores cliniques tels que l'IPS, avec un **VPN élevée (93%)** et une VPP plutôt satisfaisante (92%) [41]. Plusieurs études tentent actuellement de démontrer l'égalité de survie chez les patients avec intérim TEP négative qui bénéficient d'une **désescalade de dose thérapeutique** par rapport au schéma thérapeutique standard. L'une d'entre elle, l'essai allemand HD-18, incluant 240 patients [42], utilisant les critères

d'interprétation de Deauville modifiés avec le seuil le plus sensible (*détaillés plus bas*), retrouve une TEP positive chez 41% des patients et négative chez 59% des patients. Une seconde catégorie d'essais (Anglais RATHL et Italien HD 0607) choisit **l'intensification thérapeutique** (surtout le protocole BEACOPP renforcé) chez les patients qui ont une intérim TEP positive (environ 20% des cas). Les premiers résultats montrent que 76% des intérim TEP positives après 2 ABVD se négativent à la fin du traitement, et les patients avec un TEP fin de traitement négative restent en rémission complète continue (RCC) avec un suivi de plus de deux ans [43], ce qui laisse supposer encore une fois un rôle clinique de l'intérim TEP-TDM dans la stratégie thérapeutique, en adaptant le traitement en fonction de l'évaluation précoce de la chimio sensibilité. En résumé, si les études démontrent la supériorité de la TEP dans la stratégie thérapeutique par rapport aux outils conventionnels, et si les aspects méthodologiques et les critères d'interprétation de la TEP s'améliorent, alors l'adaptation de la stratégie thérapeutique selon les résultats de l'intérim TEP sera réalisable en routine clinique [44]. Actuellement, adopter cette stratégie thérapeutique en dehors d'un essai clinique n'est cependant pas recommandé

2) Fin de traitement

La TEP-TDM a été démontrée comme ayant une **valeur pronostique** en fin de traitement, à la fois dans le LH et dans les LNH [45], avec une sensibilité de 50-100% et une spécificité de 67-100% pour prédire la rechute de la maladie dans le LH, et cela malgré la difficulté à valider des critères d'interprétation [46]. Dans le LH, au cours d'un bilan de fin de traitement conduit avec imagerie traditionnelle par TDM, deux tiers des patients ont une

masse résiduelle, et 40% sont considérés en réponse partielle [47]. Une méta-analyse étudiant les performances diagnostiques de la TEP dans le lymphome en fin de traitement a démontré une sensibilité estimée à 84% et une spécificité à 90% pour le LH, avec comme référence les données histologiques ou un suivi minimum des patients de 12 mois. Une TEP négative en fin de traitement (première ligne) réduit la probabilité de rechute de 15 à 3%, tandis qu'une TEP positive augmente ce taux à 60% [48]. La **valeur prédictive négative d'une masse résiduelle ne fixant pas le 18-FDG en fin de traitement est élevée**, estimée à 94,1% dans l'essai HD15, incluant 2182 patients atteints de LH au stade avancé [49]. Le pouvoir prédictif dépend néanmoins de l'efficacité du type de chimiothérapie utilisée: par exemple, l'issue des patients après traitement est la même pour ceux n'ayant pas de masse résiduelle ou ceux qui ont une masse résiduelle non fixante chez les patients traités par BEACOPP [49], tandis que chez les patients traités par VEBEP (vincristine, epidoxorubicine, bleomycine, cyclophosphamide, etoposide, prednisone), les dimensions de la masse résiduelle sur la TDM restent un facteur pronostique important (en particulier pour un diamètre supérieur à 4cm) [50]. L'essai randomisé allemand HD15 a aussi confirmé l'intérêt d'utiliser une **stratégie thérapeutique guidée par la TEP** en cas de masse résiduelle, après chimiothérapie par BEACOPP. Chez les formes avancées de LH, une TEP négative réalisée au moins 2 semaines après la fin du traitement par chimiothérapie a la même valeur pronostique que chez les patients n'ayant pas de masse résiduelle (en rémission complète d'après l'imagerie TDM conventionnelle), avec une survie sans progression à 4 ans estimée à 92,6%. De plus, une TEP négative après chimiothérapie permet de diminuer le taux de patients recevant une radiothérapie de 70 à 12%, réduisant les effets toxiques à long terme sans modifier le risque de rechute après traitement (VPN=94,1% ; 95%CI 92.1-96.1). La TEP est donc un outil pronostique efficace dans la prise en charge du LH.

Dans les formes localisées de LH (non Bulky), la TEP en fin de traitement semble être plus intéressante en terme de valeur pronostique que l'intérim-TEP, comme le suggère Barnes et al. dans une étude publiée en 2011, avec un échantillon de 96 patients, montrant une survie sans progression (PFS) et une survie globale (OS) significativement plus élevées chez les patients TEP négative en fin de traitement (94 vs 54 %, $p < 0,0001$), mais non significativement plus élevée en intérim ($p = 0,57$) [51].

Concernant la radiothérapie de consolidation, une étude américaine de 2009 suggère que, chez les patients atteints de LH (tout stade confondu) ayant une maladie résiduelle après chimiothérapie (ABVD), définie comme une fixation du FDG supérieure au bruit de fond vasculaire médiastinal (TEP de fin de traitement positive), la radiothérapie pourrait stériliser cette activité métabolique résiduelle en utilisant une IFRT à la dose moyenne de 36 Gy. Dans ce travail, plus de 95% des patients avec une TEP négative en fin de traitement étaient en survie sans progression 2 ans après la fin de la radiothérapie, contre 69% pour les patients ayant une TEP positive ($p < 0,01$) [52]. A noter que dans cette étude, 20 patients avaient une intérim TEP positive, seulement 3 ont rechuté, et 13 d'entre eux ont eu une TEP de fin de traitement qui s'est négativée avec une survie sans progression de 92% à 2 ans.

Dans la population pédiatrique, il est particulièrement important d'éviter de délivrer une radiothérapie inutile, surtout à cause des risques de développement de néoplasies secondaires ; dans cette population, la TEP de fin de traitement a également une meilleure valeur pronostique (VPN=100%) que l'imagerie conventionnelle (VPN=75%, $p < 0,001$) dans la prédiction de rechute, avec un suivi moyen de 46 mois [53]. Ce rôle pronostique a été confirmé dans une étude italienne montrant une corrélation statistique significative entre la

survie sans progression et les résultats de la TEP après chimiothérapie (p=0,0009) [54].

3) Historique et résumé sur les critères d'interprétation

L'utilité de la TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse thérapeutique est donc établie dans le LH, en particulier lors de la présence de masses résiduelles dont la TDM ne permet pas déterminer le caractère cicatriciel ou actif.

Cependant, dans le domaine du lymphome, un domaine de difficulté persiste, concernant les critères d'interprétation de la TEP-TDM, notamment lors de l'intérim TEP-TDM. Plusieurs réunions d'experts ont tenté et tentent encore d'harmoniser ces critères, afin d'obtenir la meilleure évaluation thérapeutique possible, notamment en réduisant le nombre de faux positifs et donc en améliorant la VPP.

Nous verrons les différents critères dans l'ordre historique de leur création, c'est-à-dire premièrement en fin de traitement, puis en intérim.

- **Critères de fin de traitement :**

La première réunion d'experts ayant pour objectif la standardisation des critères d'interprétation a été publiée en 1999, il s'agit des **critères IWC (International Workshop Criteria)**. Déjà, avant l'ère de la TEP-TDM, alors que l'outil d'imagerie le plus utilisé était la TDM, la nécessité d'harmoniser les critères d'interprétations morphologiques dans les LNH a conduit à la mise en place de ces « guidelines ». Une réponse complète est alors définie par une taille ganglionnaire inférieure à 1,5 cm dans son grand axe, et une réponse complète incertaine par une diminution de taille tumorale de plus de 75% mais en présence d'une masse résiduelle (*Tableau 5*) [55].

Tableau 5 : critères morphologiques TDM d'après l'IWC

Réponse complète (RC)	Taille ganglionnaire < 1,5 cm grand axe
Réponse complète incertaine (RCu)	Taille ganglionnaire ≥ 1,5 cm grand axe (masse résiduelle) ET diminution taille tumorale > 75 %

En 2007, la place grandissante de la TEP-TDM dans le lymphome, notamment grâce à une meilleure caractérisation des masses résiduelles, a conduit à réviser ces critères en incluant l'imagerie fonctionnelle. La constatation de la présence de fixation minimale résiduelle (MRU) possible en fin de traitement a également motivé l'harmonisation des règles d'interprétation. Des critères d'interprétation pour la TEP en fin de traitement, pour le LH et les LNH, plus particulièrement le LNH B diffus à grandes cellules, ont alors été établis par l'**International Harmonization Project (critères IHP)** [46]. Ces critères sont basés sur les données TEP de la littérature ainsi que sur l'avis collectif d'experts sur le sujet.

- ⇒ La réalisation d'une **TEP-TDM pré-thérapeutique** n'est pas obligatoire pour les histologies avides en FDG (LH, LNH B diffus à grandes cellules, lymphome folliculaire ou du manteau), mais néanmoins recommandée car facilitant l'interprétation. Par contre, elle est nécessaire en cas d'histologie à avidité variable pour le FDG comme par exemple le lymphome de la zone marginale.
- ⇒ Des délais à respecter avant la réalisation de la TEP-TDM sont conseillés afin de minimiser les phénomènes inflammatoires post-thérapeutiques

immédiats : au moins 3 semaines après la dernière cure de chimiothérapie et au moins 8 à 12 semaines après la fin de la radiothérapie.

⇒ Les critères d'interprétation sont basés sur une **analyse visuelle**.

⇒ Les points essentiels des critères sont les suivants :

- En cas de lésion résiduelle supérieure ou égale à 2 cm de grand axe sur la TDM, la TEP est positive si la fixation est **supérieure au bruit de fond vasculaire médiastinal (« mediastinal blood pool »)**.
- En cas de lésion résiduelle inférieure à 2 cm de grand axe sur la TDM, la TEP est positive si la fixation est **supérieure au bruit de fond avoisinant** (prise en compte de l'effet de volume partiel pour les lésions de petite taille).
- En cas de nouveau nodule pulmonaire supérieur ou égal à 1,5 cm, la TEP est positive si sa fixation est supérieure au bruit de fond vasculaire médiastinal. Si sa taille est inférieure à 1,5 cm, quelle que soit la fixation, il doit être considéré comme négatif si il n'y a pas d'atteinte pulmonaire lymphomateuse démontrée en pré-thérapeutique, ou si tous les sites atteints initialement sont en rémission complète (nombreuses lésions infectieuses ou inflammatoires).
- En cas de nodule hépatique ou splénique supérieur à 1,5 cm, la TEP est positive si la fixation est supérieure ou égal au bruit de fond hépatique ou splénique. Si la taille est inférieure à 1,5 cm, la TEP est positive si la fixation est strictement supérieure au bruit de fond

- hépatique ou splénique. En cas de captation splénique augmentée de manière homogène, elle peut être causée par l'administration de cytokines (en moyenne dans les 10 jours suivant l'administration).
- En cas d'hypermétabolisme ostéo-médullaire, la TEP est considérée comme positive si l'hypermétabolisme est focal, tandis qu'un hypermétabolisme diffus est généralement secondaire à l'hyperplasie induite par la thérapeutique et non à une atteinte lymphomateuse ; néanmoins, il est rappelé qu'une TEP négative n'exclut pas une atteinte ostéo-médullaire modérée et que la BOM reste l'examen de référence.

Ces critères IHP ont été intégrés dans les critères révisés de l'International Workshop Criteria (IWC) [26]. Ces critères incluent alors les données TEP-TDM, les données de l'imagerie morphologique (TDM) ainsi que les informations de la BOM, notamment les critères morphologiques mais aussi immunohistochimiques des prélèvements. Ils sont résumés dans le tableau page suivante (*tableau 6*).

Enfin, récemment, lors de la dernière réunion d'experts (4th International Workshop on PET in Lymphoma) qui a eu lieu à Menton en Octobre 2012, l'utilisation de **l'échelle visuelle en 5 points de Deauville** (*détaillé plus bas*) a été proposée en fin de traitement, compte tenu des similitudes avec les critères IHP [44, 56, 57].

Tableau 6 : critères IHP (International Harmonization Project)

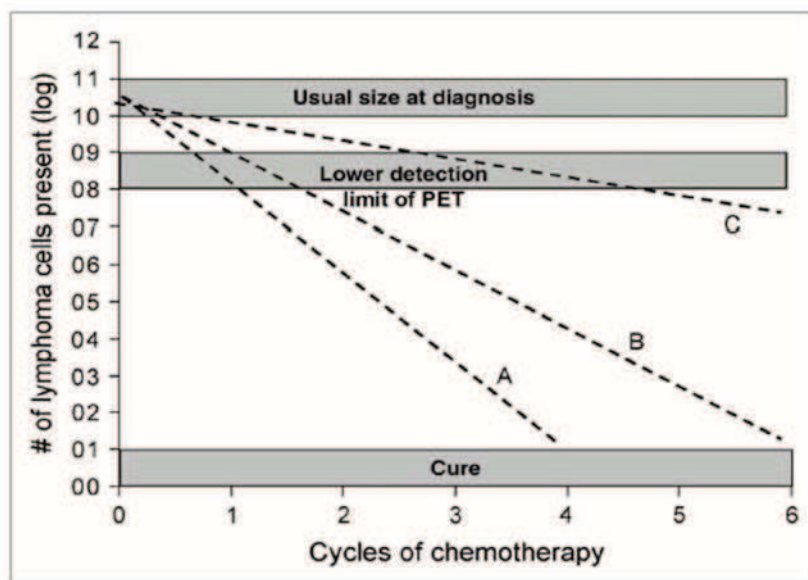
Réponse	Définition	Atteinte ganglionnaire	Rate, foie	Moelle osseuse
(Réponse complète (CR))	Disparition de tous les signes de maladie	(a)Si FDG-avide ou TEP initiale positive: masse TEP négative peu importe sa taille; (b)Si avidité variable en FDG ou TEP initiale négative: régression avec taille normale en TDM	Non palpables, disparition des nodules	Disparition de l'infiltration sur biopsie répétée; si morphologie non discriminante, l'immunohistochimie doit être négative
Réponse partielle (PR)	Régression partielle de la maladie sans nouveau site apparu	≥ 50% de diminution de la somme du produit des diamètres (SPD) pour les 6 lésions dominantes; pas d'augmentation de taille d'une lésion. (a)une ou plusieurs lésions TEP positive sur un site envahi initialement; (b) régression sur TDM	diminution ≥ 50% du SPD des nodules; pas d'augmentation de la taille du foie ou de la rate	Non pertinente si positive avant thérapie; les types cellulaires doivent être spécifiés
Maladie stable (SD)	Non en CR/PR mais non en PD	(a)TEP positive sur site envahi initialement sans nouvelle lésion en TEP ou TDM; (b)stabilité de la taille sur TDM		
Rechute ou progression (PD)	Nouvelle lésion apparue ou augmentation ≥ 50% d'un site atteint précédemment	Apparition d'une/plusieurs lésion(s) > 1,5cm grand axe, ≥ 50% augmentation SPD pour plus d'un ganglion, ou ≥ 50% d'augmentation du grand axe d'un ganglion auparavant > 1cm dans son petit axe; lésions TEP positive si lymphome avide en FDG ou TEP initiale positive	≥ 50% d'augmentation du SPD d'une lésion précédemment visible	Atteinte nouvelle ou récurrente

- **Critères de l'intérim TEP-TDM :**

- Toute la problématique de l'interprétation de la TEP-TDM après traitement, que ce soit en intérim ou en fin de traitement, réside dans le fait qu'il existe souvent une fixation minimale résiduelle (*minimal residual uptake, MRU*) ou maladie

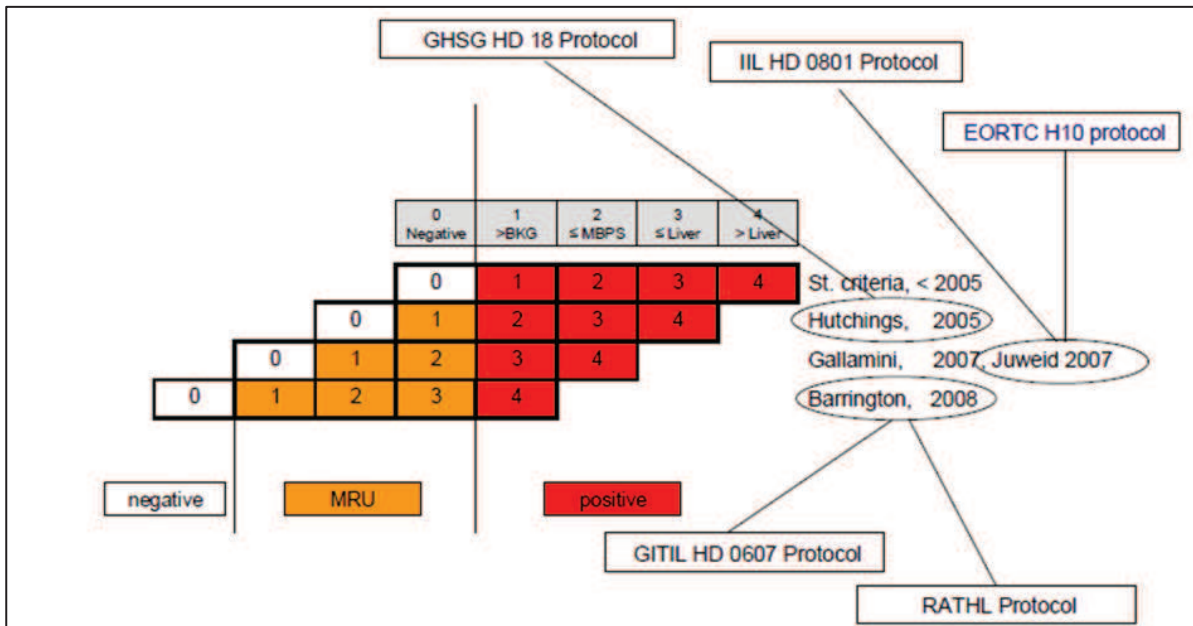
minimale résiduelle (MMR) à l'endroit où existait précédemment la maladie. Ce concept a été identifié pour la première fois dans les études pionnières de M. Hutchings [38]. La disparition des cellules malignes est un processus continu, et au-delà d'un certain nombre de cellules disparues, on arrive alors en-dessous du seuil de détectabilité de la TEP (Figure 5). Une fixation résiduelle pourrait alors correspondre à une authentique maladie résiduelle qui serait juste au-dessus de ce seuil de détectabilité.

Figure 5 : (Meignan, Second international workshop on interim PET in lymphoma, Menton , Palais de l'Europe, April 8-9th, 2010)



Néanmoins, il existe également des phénomènes inflammatoires locaux, notamment induits par les traitements ; il devient alors difficile de faire la part entre ces deux entités. Ce concept, décrit pour la première fois en 2005 [38], a évolué (Figure 6) ; cette évolution a été synthétisée par Gallamini et al [58].

Figure 6 : (Gallamini, 2009, Leuk Lymph) : La définition du MRU et son évolution au cours du temps



En 2005, Hutchings et al. définissent la fixation minimale résiduelle comme la présence d'une faible captation de FDG, légèrement supérieure à celle du bruit de fond, dans la localisation initiale de la maladie, et considérée comme très peu probablement liée à une pathologie maligne [38]. L'origine de cette captation restait alors indéterminée et on pensait qu'il s'agissait probablement d'une conséquence de la réaction inflammatoire induite par l'effet cytolytique de la chimiothérapie et d'une captation non spécifique de FDG par les cellules inflammatoires. Dans l'étude de Hutchings et al., 9 patients atteints de LH sur un total de 85 patients avaient une fixation minimale résiduelle (MRU+) lors de l'intérim TEP, et seulement 1 patient a rechuté, sur les 9 signalés MRU+. En 2007, Juweid définit le MRU comme une fixation résiduelle de FDG d'intensité égale au bruit de fond médiastinal [46]. En même-temps, Gallamini et al. définissent la fixation minimale résiduelle comme la présence d'une captation de

FDG légère et persistante, d'intensité égale ou légèrement supérieure à celle du bruit de fond vasculaire médiastinal [41]. En 2008, Barrington et al. [56] définissent la fixation minimale résiduelle comme une captation résiduelle d'une intensité égale ou inférieure à celle du foie [58]. L'évolution de la définition de la fixation minimale résiduelle (MRU) a consisté à élever les seuils de positivité. Ces modifications avaient pour objectif d'augmenter la spécificité et de réduire l'incidence de faux positifs de la TEP-TDM dans l'évaluation précoce de la réponse lorsqu'elle est utilisée pour prévoir la réponse au traitement et l'évolution du patient. On a ensuite suggéré que l'on pourrait utiliser les mêmes critères pour le LH et le LNH, en appliquant différents seuils de positivité pour la TEP en fonction de chaque cas. Par exemple, chez les patients avec un bon pronostic, il est souhaitable que la valeur prédictive négative soit excellente, l'objectif étant de réduire la toxicité thérapeutique en proposant un traitement moins agressif, sans risquer de nuire à l'efficacité thérapeutique en sous-traitant (par exemple en utilisant une désescalade de dose chez un patient faussement négatif). En revanche, pour les patients avec un pronostic moins favorable, il est souhaitable que la valeur prédictive positive soit excellente, l'objectif étant d'améliorer les taux de guérison en proposant un traitement plus agressif mais aussi plus à risque de toxicité [56]. Par ailleurs, Barrington et al. ont observé que la concordance entre observateurs était meilleure lorsqu'était utilisé un seuil de captation supérieur au foie pour considérer la TEP positive, plutôt qu'une lecture plus sensible considérant la TEP positive avec un seuil de captation supérieur à celui du médiastin et inférieur à celui du foie [56]. Ces modifications de la définition de la MRU ont eu des conséquences notamment car au moins cinq

études cliniques européennes étaient alors en cours et utilisaient alors différents critères dans l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique.

- Pour toutes ces raisons, et afin d'établir des critères consensuels permettant d'obtenir des résultats reproductibles à l'échelle mondiale, **une première réunion internationale d'experts a été organisé à Deauville en avril 2009, intitulée «First International Workshop on Interim PET in Lymphoma » [44].**

L'objectif de cette réunion était :

- D'atteindre un consensus sur des critères simples et reproductibles pour interpréter l'intérim-TEP ;
- De lancer au moins deux études de validation internationale (*International Validation Study, IVS*) afin de valider ces critères.

Les déclarations finales de cette réunion sont les suivantes [44]:

- ⇒ L'intérim-TEP est de plus en plus utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique précoce, il est donc **nécessaire de normaliser les critères d'interprétation** de celle-ci ; ces critères doivent être conçus pour évaluer la réponse précoce (ce qui n'était pas le cas des critères existant alors), être simples, reproductibles, faciles à appliquer et pertinents pour le pronostic.
- ⇒ Une TEP-TDM initiale, pré-thérapeutique, doit toujours être réalisée. L'intérim-TEP doit être effectuée dans les premières phases du traitement par chimiothérapie.
- ⇒ Il convient d'effectuer une **analyse visuelle** en utilisant une **échelle à cinq points (5-PS)**, avec comme points de références **le médiastin et le foie**.

⇒ Une échelle de cinq points est proposée, l'échelle de Deauville:

1. Absence de captation ;
2. Captation inférieure ou égale à celle du médiastin ;
3. Captation supérieure au médiastin mais inférieure ou égale à celle du foie ;
4. Captation légèrement supérieure à la captation hépatique ;
5. Captation nettement supérieure à la captation hépatique, et/ou nouveaux foyers de la maladie.

⇒ Déclarations sur le seuil : il faudra déterminer le seuil en tenant compte de la stratégie clinique ou thérapeutique prévue, considérer les sous-types de lymphomes et prendre la décision thérapeutique d'augmenter ou de réduire l'agressivité et la toxicité du traitement.

- En avril 2010, une deuxième réunion d'experts intitulée « **Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma** » s'est déroulée à Menton [59]. Durant cette session, les avantages de l'échelle visuelle de Deauville sont alors confirmés, mais le seuil reste encore discuté, alors que les études de validation internationale (IVS) sont en cours (des résultats préliminaires sont présentés lors de Workshop). Pour le LNH, les avantages d'une analyse quantitative (le delta SUVmax) sont présentés pour l'évaluation précoce. Pour le LH, l'accent est porté sur les problèmes d'interprétation de la TEP dans les études d'escalade ou désescalade thérapeutique, ainsi que selon le stade localisé ou avancé de la maladie.
- En septembre 2011, lors de la troisième réunion qui s'est déroulée à Menton (« **Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in**

Lymphoma ») [57], les résultats finaux des études internationales de validation (IVS) ont été rapportés. Pour le LH, 260 patients atteints de LH au stade avancé, traité par ABVD, ont été inclus dans cette étude rétrospective. Les résultats ont confirmé la valeur pronostique de l'intérim-TEP, avec une survie sans rechute à 28 % pour les patients intérim-TEP positive et à 95 % pour les patients intérim-TEP négative ($p < 0,0001$), ainsi que la fiabilité et la reproductibilité de l'échelle de Deauville pour un seuil choisi comme tel : TEP positive si score 4 ou 5, et négative si score 1, 2 ou 3. Dans ce cas-là, l'étude de la concordance inter-observateur montrait que dans 97 % des cas, l'interprétation indépendante des observateurs concordait. 17 % des patients avaient une intérim-TEP positive, avec néanmoins 12 faux positifs sur les 45 patients TEP-positive [60]. **Un consensus préliminaire est alors établi, proposant l'utilisation de l'échelle de Deauville en cinq points pour l'intérim-TEP dans le LH, avec comme seuil de positivité le foie, c'est-à-dire une TEP positive en cas de score 4 ou 5.** Néanmoins, des questions restent en suspens, notamment concernant les score 4 et 5 : pourquoi séparer ces deux scores plutôt qu'en utiliser un seul ? Subjectivité de l'appréciation de la captation «légèrement» ou «nettement» supérieure au foie ? Seuil entre score 4 et 5 ? Différence pronostique entre les deux scores ? etc.

Concernant le LNH, d'après les résultats de l'IVS (120 patients atteints de LNH B diffus à grandes cellules), l'intérêt d'une analyse quantitative par l'étude du delta-SUV est confirmée (delta-SUV calculé entre le SUVmax le plus important avant et après traitement), avec un seuil choisi à 66 %, présentant de meilleures performances que l'échelle de Deauville dans ce cas [61].

- Enfin, lors de la dernière réunion d'experts à Menton en octobre 2012 (**4th International Workshop on PET in Lymphoma**, présentations disponibles sur le site <http://eitti.free.fr/>), les critères de Deauville restent encore recommandés, et sont suggérés à la fois lors de l'intérim-TEP et en fin de traitement dans le LH (*Tableau 7, page suivante*), mais aussi dans les LNH, notamment B diffus à grandes cellules et potentiellement dans le lymphome folliculaire (des investigations complémentaires sont cependant encore nécessaires dans ce cas).

Quelques points sont également discutés lors de cette réunion, concernant l'activation ostéo-médullaire (une activation ostéo-médullaire peut avoir une captation supérieure à la fixation hépatique), et le repère visuel à utiliser en cas de pathologie hépatique modifiant la captation du foie (si la fixation hépatique est inférieure à celle du médiastin, il faut prendre le médiastin comme repère). Le cas des réponses métaboliques complètes avec masse résiduelle est abordé ; il reste encore mal connu et nécessite des investigations. Des sujets tels que la valeur pronostique des volumes métaboliques, l'utilisation des produits de contraste iodés ou l'indication de la BOM sont également abordés.

Tableau 7 : (S. Barrington, 4th International Workshop on PET in Lymphoma, 2012, présentation disponible sur le site <http://eitti.free.fr/>)

Evaluation de la réponse /TEP intérim	Résultats PET	Evaluation de la réponse /TEP fin de traitement	Résultats TEP-TDM
Réponse métabolique complète (CMR)	Score de Deauville (DS) 1,2 ou 3	-Réponse métabolique complète (CMR) -CMR avec masse résiduelle : CMRr et taille de la lésion résiduelle	DS 1,2 ou 3 +/- masse résiduelle, et pas de signe évident d'atteinte médullaire, splénique ou extra-ganglionnaire
Réponse métabolique partielle (PMR)	DS 4 ou 5 et diminution de l'intensité de captation/bilan initial	Maladie métabolique résiduelle (RMD)	DS 4 ou 5 et masse résiduelle peu importe sa taille (mais pas de nouvelle lésion)
Pas de réponse métabolique ou progression métabolique (NMR/PMD)	DS 5 et pas de changement significatif de la captation ou nouvelle lésion avide en FDG	Progression métabolique (PMD)	DS 4 ou 5 et nouvelle lésion avide en FDG, ou augmentation de la captation d'une lésion connue et /ou $\geq 50\%$ SPD des lésions en TDM

C/ Cinétique de fixation du 18-FDG dans les cellules

Dans le domaine oncologique, l'introduction de la TEP-TDM au 18-FDG dans la stratégie clinique a modifié à la fois les algorithmes diagnostiques et la prise en charge thérapeutique des patients. L'utilité de cette imagerie fonctionnelle pour caractériser des lésions indéterminées, effectuer le bilan d'extension, détecter une récurrence ou évaluer la réponse thérapeutique a été largement démontrée [62]. Le 18-FDG est aujourd'hui le radiopharmaceutique le plus utilisé ; néanmoins, il n'est pas spécifique d'une atteinte maligne, et une captation de FDG peut se rencontrer lors de phénomènes inflammatoires ou infectieux. Depuis environ 10 ans, l'utilisation d'une double acquisition (dual-point, DP), avec des images tardives complémentaires, a été proposée afin d'améliorer les performances diagnostiques de la TEP en différenciant mieux les lésions malignes des bénignes [63].

1) A l'échelle cellulaire

Le 18-FDG est un **analogue du glucose** marqué au Fluor 18 ; sa détection permet de localiser les sites où il existe un métabolisme accru du glucose, comme dans un tissu tumoral par exemple. Le FDG est transporté dans la cellule par un **transporteur du glucose (GLUT)**, puis est phosphorylé par une enzyme, l'**hexokinase**. Une fois phosphorylé (18F-2'-FDG-6 phosphate), cette molécule n'est pas métabolisée par la cellule, et reste donc piégée dans celle-ci et s'accumule (effet « cliqué »). L'enzyme **glucose-6-phosphatase**, quant à elle, a un rôle de déphosphorylation du FDG-6-phosphate, permettant une levée de ce piégeage cellulaire.

Le degré de captation du FDG est donc relié à l'activité métabolique de la cellule et au nombre de transporteurs GLUT (essentiellement GLUT 1 dans les cellules néoplasiques, GLUT 3 dans les cellules inflammatoires), ces deux paramètres étant augmentés dans la plupart des cellules cancéreuses [64]. Une activité élevée de l'hexokinase dans les cellules néoplasiques, et une diminution de l'activité de la glucose-6-phosphatase (augmentation du ratio hexokinase/glucose-6-phosphatase) [65], entraînant une augmentation du piégeage intra-cellulaire, ainsi que des phénomènes hypoxiques activant les voies de la glycolyse anaérobie, sont également décrits comme jouant un rôle dans l'accumulation de FDG dans les cellules néoplasiques.

Cependant, des **phénomènes similaires sont décrits en cas d'inflammation**. Les cellules inflammatoires activées ont également une expression augmentée des transporteurs GLUT [66]. De plus, l'affinité des transporteurs de glucose pour le FDG est augmentée par l'action de cytokines et de facteurs de croissance. La captation de FDG lors de phénomènes infectieux est en rapport avec la présence de granulocytes et de cellules mononuclées, consommant une large quantité de glucose [67]. Cependant, **le degré d'activation de la glucose-6-phosphatase observé, notamment dans les cellules mononuclées, est plus élevé que dans les cellules tumorales, et donc le ratio hexokinase/glucose-6-phosphatase est moindre** ; le FDG-6-phosphate peut donc être rapidement déphosphorylé et éliminé après avoir atteint un certain niveau de captation [65].

En 1995, un travail sur la cinétique de fixation du FDG dans le tissu inflammatoire, utilisant l'inoculation sous-cutanée d'essence de térébenthine à des rats afin

d'induire une réaction inflammatoire, a montré que **la captation du FDG augmentait progressivement jusqu'à la 60^e minute, puis diminuait** [68]. Les biopsies réalisées au maximum de la captation (4^e jour) montraient alors des phénomènes caractéristiques d'inflammation chronique.

En 2001, l'équipe de Zhuang et al. a publié une étude sur la cinétique de fixation du FDG (in vitro et sur des modèles animaux), à la fois dans des cellules tumorales (mésothéliome, mélanome, myélome et ovaire) et dans les cellules inflammatoires (cellules mononuclées) [65]. Des images TEP ont alors été réalisées 45 et 90 minutes après injection du FDG, et une étude quantitative du SUV a ensuite été effectuée. In vitro, les cellules tumorales ont montré une augmentation significative du SUV entre les deux temps d'acquisition (entre + 59 et + 198 %, $p < 0,001$), alors que pour les cellules inflammatoires, la fixation diminuait dans 7 cas sur les 8 étudiés. Chez les modèles animaux, les SUV étaient également significativement plus élevés à 90 minutes (+ 18 % +/- 8 %, $p < 0,01$), tandis que le SUV des lésions inflammatoires diminuait systématiquement (- 17 % +/- 13 %, $p < 0,05$). Les auteurs ont alors conclu que, d'après ces résultats préliminaires, **une double acquisition (dual-point) serait utile pour différencier lésion inflammatoire de lésion tumorale.**

Aucune étude sur la cinétique de fixation du LH à l'échelle cellulaire n'a été menée à notre connaissance. On peut imaginer qu'une augmentation de la captation au sein du tissu de LH serait due à la présence des cellules tumorales (les CRS), même si on sait qu'elle ne représente qu'un faible pourcentage du pool cellulaire total (de 1 à 5%). Cependant, l'infiltrat cellulaire réactionnel participe probablement aussi à l'avidité intense du tissu pour le FDG, et pourrait aussi avoir un rôle dans cette

cinétique de captation.

2) A l'échelle clinique

- Depuis de nombreuses années, le 18-FDG est largement utilisé pour les indications oncologiques, mais il existe également de plus en plus de données rapportant une fixation du 18-FDG dans diverses pathologies bénignes [69], notamment inflammatoires ou infectieuses, où son utilité a d'ailleurs été démontrée, comme par exemple dans les endocardites sur pacemaker [70]. **Ces fixations bénignes peuvent conduire à des faux positifs lors de l'exploration oncologique**, et diminuent donc la VPP de la TEP-TDM.
- En complément de l'analyse visuelle, plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation de la **méthode quantitative** par calcul du SUV pour différencier lésion bénigne de maligne. Par exemple, pour les lésions pulmonaires, un seuil de SUVmax entre 2,5 et 3,8 a été proposé pour mieux différencier ces deux catégories [71, 72]. Cependant, il existe un important recouvrement entre les valeurs de SUV des lésions bénignes et malignes. Il existe une large palette de valeurs de SUV pour les lésions malignes, qui peuvent être peu élevées, et au contraire, des valeurs élevées de SUV ont été décrites pour des phénomènes inflammatoires ou infectieux.
- Depuis une dizaine d'années, **la méthode de double acquisition (dual-time-point ou dual-point, 2P-TEP) a été décrite comme une stratégie permettant d'améliorer la différenciation entre anomalie bénigne versus maligne.**
- Plusieurs études préliminaires ont démontré que, chez les patients porteurs de lésions malignes, **la captation de FDG au niveau de la tumeur continuait**

à augmenter plusieurs heures après l'injection du radiotracteur [73].

L'équipe de Fischman et Alpert (1993) a réalisé des acquisitions TEP dynamiques chez des patients présentant des cancers bronchiques non à petites cellules. Dans la plupart des cas, le plateau de captation n'était pas atteint 90 minutes après injection. Ces observations ont été confirmées dans une étude explorant 8 patients porteurs de cancers bronchiques non à petites cellules stade III [74], constatant à nouveau que le plateau de captation n'était pas atteint à 90 minutes chez tous les patients en pré-thérapeutique (temps moyen pour atteindre le plateau : 298+/-42 minutes), et chez seulement un patient en post-thérapeutique (temps moyen pour atteindre le plateau : 154+/-31 minutes).

En 1999, Lodge et al. se sont basé sur ce raisonnement pour explorer la captation du FDG dans les masses des tissus mous [75], utilisant un protocole comprenant une acquisition dynamique de deux heures immédiatement après l'injection du FDG, suivie de deux acquisitions statiques 4 et 6 heures après injection. Basés sur les résultats histologiques, ils observent alors que pour les sarcomes de haut grade, le pic d'activité se situait aux alentours de 4 heures, tandis que pour les lésions bénignes, le pic se situait autour de 30 minutes. Ces résultats suggèrent que la mesure du SUV sur les images tardives permettrait de différencier les tumeurs de haut-grade des lésions bénignes.

- L'acquisition d'images tardives permet également d'améliorer l'analyse visuelle en augmentant les contrastes tumeur/non-tumeur et tumeur/organes, et donc d'augmenter la sensibilité de détection des lésions

malignes, comme par exemple pour les tumeurs mammaires (déteabilité de 83 % à 1,5 heures et de 93 % à 3 heures) [76]. Ce phénomène est aussi décrit pour les tumeurs ORL, avec une augmentation du ratio tumeur/tissu sain controlatéral de 23 % entre les images précoces (70 minutes) et tardives (98 minutes), contre une augmentation de seulement 5 % pour les tissus inflammatoires [77].

L'utilité d'une 2P-TEP a alors été rapportée pour un certain nombre de catégories de tumeurs dans la littérature.

- Les données les plus nombreuses en termes de publications concernent les **tumeurs pulmonaires**. Il s'agit d'une des indications les plus fréquentes de TEP-TDM, notamment dans le **bilan de caractérisation d'un nodule pulmonaire d'étiologie indéterminée**. En 2002, Matthies et al. ont comparé les performances diagnostiques de l'acquisition simple standard TEP-TDM à celles de la 2P-TEP dans la caractérisation des nodules pulmonaires solitaires (38 lésions). En utilisant les résultats anatomo-pathologiques et le suivi, ils ont observé une augmentation significative du SUV pour les lésions tumorales entre les deux temps d'acquisition (70 et 123 minutes), passant de $3,66 \pm 1,95$ à $4,43 \pm 2,43$ (20,5 % +/- 8,5 % d'augmentation ; $p < 0,01$), non retrouvée pour les lésions bénignes. Les valeurs de sensibilité et spécificité de l'acquisition standard (avec un seuil de SUV à 2,5) étaient respectivement de 80% et 94%, moindre que celles de la 2P-TEP (respectivement 100% et 89% en utilisant un seuil de 10% d'augmentation du SUV) [78].

Plusieurs observations sur ce sujet ont alors été publiées avec de plus

grandes séries, avec des résultats encourageants [79, 80].

Des résultats faussement positifs ont néanmoins été décrits dans les régions géographiques endémiques de granulomatose telle que la tuberculose. Une étude portant sur 27 patients n'a pas retrouvé de différence significative (SUV à 1h et 2h, index de rétention RI et taille des lésions) entre lésions bénignes et malignes ; selon ses résultats, pour une lésion pulmonaire avec un SUV < 2,5, une augmentation de captation au temps tardif est fréquemment retrouvée en cas de granulomatose [81].

En 2012, une méta-analyse évaluant la valeur diagnostique de la 2P-TEP pour les nodules pulmonaires a été effectuée, incluant 10 articles, avec un total de 816 patients. La sensibilité calculée était alors de 85% et la spécificité de 77%, avec des performances diagnostiques non supérieures à celles de la TEP-TDM standard. Les raisons principales suggérées par les auteurs étaient l'existence de similitudes significatives entre les caractéristiques TEP-TDM des nodules bénins et malins, et le manque de critères consensuels afin de définir le seuil quantitatif de positivité d'un nodule [82]. Récemment, une seconde méta-analyse incluant 415 patients retrouve également des performances diagnostiques similaires entre les deux méthodes, néanmoins la 2P-TEP semble être plus spécifique (Spé = 73% en 2P-TEP versus 59% en standard) [83].

La 2P-TEP a aussi été étudiée lors du **bilan d'extension** des néoplasies pulmonaires. En 2008, une étude portant sur 153 patients atteints de néoplasie pulmonaire [84] a démontré que l'utilisation de la 2P-TEP (en calculant l'index de rétention, RI, entre le SUV du temps précoce, 60 min, et

tardif, 180 min) augmentait la sensibilité et spécificité (respectivement 100% et 98%) pour le diagnostic des localisations secondaires ganglionnaires et à distance, et donc améliorerait la différenciation entre lésion secondaire et fixation non métastatique. Ces résultats ont été confirmés pour l'atteinte ganglionnaire avec une série de 34 patients, où une différence significative était observée entre le RI des atteintes néoplasiques et celui des lésions non métastatiques ou inflammatoires ; le seuil de RI choisi était alors de 20,9% [85]. Néanmoins, l'utilisation de la 2P-TEP pour le bilan d'extension ganglionnaire reste controversée. Plusieurs séries rapportent une valeur prédictive limitée de la 2P-TEP dans ce cas, comme par exemple l'équipe de Kim et al. [86] qui n'a pas retrouvée de différence significative du delta SUV entre les deux groupes de patients (N+ et N-).

Le **rôle pronostique** de la 2P-TEP a également été étudié dans le cancer pulmonaire [87]. Une étude rétrospective incluant 100 patients a démontré qu'une augmentation du SUV avec un seuil de plus de 25% entre la 60^e et la 90^e minute était un facteur prédictif indépendant sur la médiane de survie.

- La 2P-TEP a été également étudiée dans les **néoplasies mammaires** ; comme pour le poumon, l'utilité de cette méthode **pour identifier des lésions mammaires malignes** a été observée [88], avec une augmentation constante de la captation du FDG dans les lésions néoplasiques, tandis qu'une diminution de captation était observée dans les lésions inflammatoires ou le tissu mammaire sain. Une seconde étude, prospective, incluant 152 patients, a confirmé l'amélioration des performances diagnostiques dans la détection des lésions malignes du sein par la réalisation d'une double acquisition,

notamment pour les sous-types histologiques tels que les carcinomes in situ, les petites lésions <10 mm, et les carcinomes lobulaires invasifs [89].

En revanche, pour le **bilan d'extension ganglionnaire axillaire**, la 2P-TEP ne semble pas améliorer les performances de l'acquisition standard [90]. Choi et al. ont étudié 171 patients, et aucune différence significative de l'index de rétention n'a été observée entre les deux groupes N+ et N- (référence : résultats anatomo-pathologiques).

- **D'autres domaines oncologiques ont également fait l'objet de travaux démontrant l'utilité de la 2P-TEP [63].** C'est le cas des tumeurs du système digestif, comme la détection de métastases hépatiques où l'on observe notamment un meilleur ratio tumeur/bruit de fond hépatique sur les images tardives, la détection de lésions malignes de la vésicule biliaire, le bilan d'extension des néoplasies œsophagiennes, ou la détection et la valeur pronostique des tumeurs pancréatiques, notamment de petite taille <2 cm.

L'utilité de la 2P-TEP a également pu être observée pour d'autres tumeurs, telles que pour le bilan d'extension initial ou lors d'une récurrence des carcinomes du col utérin, le diagnostic des tumeurs cérébrales primitives de haut grade ou secondaires, la suspicion de récurrence des lésions cérébrales secondaires, ou le diagnostic différentiel des lésions malignes ou bénignes en pédiatrie [91]. Son intérêt apparaît plus limité dans le bilan d'extension loco-régional des carcinomes nasopharyngés, la caractérisation des nodules thyroïdiens de découverte fortuite [92], ou l'évaluation de l'agressivité des tumeurs thymiques. Dans le domaine des tumeurs ORL, une publication récente a rapporté une valeur pronostique de l'index de rétention,

indépendant des autres facteurs, chez 66 patients atteints de carcinome épidermoïde ORL [93].

- Dans la littérature, quelques situations de **faux positifs**, où une **augmentation de la captation du FDG lors de la 2P-TEP est observée pour des structures non malignes**, ont été rapportées.

C'est le cas de la fixation physiologique de la **graisse brune**, qui peut mimer une captation d'origine néoplasique, et doit être soigneusement identifiée par étude simultanée des coupes TEP et TDM [94]. Les **fixations digestives**, fréquemment retrouvées en TEP-TDM, peuvent également présenter une augmentation de leur captation entre les images précoces et tardives, notamment en région colique où elle est décrite dans 50% des cas [95].

Dans les **granulomatoses**, notamment la tuberculose et la sarcoïdose, une cinétique d'ascension de la captation lors de la 2P-TEP a également été décrite à plusieurs reprises, notamment dans les séries étudiant la valeur diagnostique de la 2P-TEP pour la caractérisation des nodules pulmonaires solitaires, où de nombreux faux positifs ont été décrits dans les régions d'endémie tuberculeuse [81, 96]. La 2P-TEP améliorerait même les performances diagnostiques pour les atteintes pulmonaires de sarcoïdose, et pourrait être proposée pour l'évaluation thérapeutique de ces atteintes [97].

- Enfin, **très peu de données sur l'utilité de la 2P-TEP dans le lymphome sont disponibles**. En 2012, une étude, incluant 43 patients (8 LH, 12 LNH indolents et 23 LNH agressifs), a effectué une double acquisition TEP (60 minutes et 2 heures) lors du bilan d'extension initial. Au total, 524 lésions ont été évaluées. **Le SUVmax était significativement plus élevé sur les images**

tardives ($p < 0,0001$ pour les trois groupes). Des différences significatives des valeurs de SUV aux deux temps ont été observées entre le groupe LNH indolent et les groupes LH et LNH agressif, ce qui concorde avec ce qui est décrit dans la littérature. La 2P-TEP pourrait donc être intéressante dans le bilan d'extension initial du lymphome, et pourrait avoir une valeur ajoutée dans la prédiction du grade histologique comparativement à une simple acquisition [98]. Une autre étude publiée récemment a analysé 310 ganglions chez 84 patients (30 atteints le lymphome, dont 12 LNH B diffus, 10 LNH folliculaire et 2 LH) afin d'étudier la valeur de la 2P-TEP (50 et 100 min) dans le diagnostic différentiel entre lymphome malin et ganglion bénin. Cette analyse rétrospective a montré que le delta-SUVmax avec un seuil de 1 était un outil intéressant pour aider à caractériser les lésions avec une sensibilité de 82.6%, une spécificité de 65.2%, une VPP de 80.1% et une VPN 68.8%, et était meilleur que la valeur de SUVmax à 50 minutes avec un seuil de 1 ($p < 0,005$). Aucune amélioration significative n'a cependant été rapportée pour l'index de rétention dans cette étude [99].

Néanmoins, ces données restent limitées à deux séries de patients relativement hétérogènes, et à notre connaissance, **aucune publication n'a encore fait l'objet de l'utilité de la 2P-TEP en intérim ou fin de traitement dans le lymphome, notamment dans le LH.**

Partie 2 : Etude acquisitions tardives et LH (Dual-point)

A/ Matériel et méthodes

Il s'agit d'une **étude préliminaire, rétrospective et multicentrique**, pour laquelle des patients ont été inclus dans des centres italiens (Cuneo, Alessandria, Monza, Roma, Palermo, Firenze, Modena et Genova), polonais (Bygdoszcz) et français (CHU l'Archet à Nice).

1) Critères d'inclusion

Les patients ont été inclus dans de ce travail rétrospectif selon les critères suivants :

- patients âgés d'au minimum 18 ans,
- atteints d'un **lymphome de Hodgkin** avec **atteinte ganglionnaire volumineuse**, définie comme une atteinte ganglionnaire dont le plus grand diamètre est supérieur ou égal à 2,5 cm, tous stades d'Ann Arbor confondus,
- ayant eu une 2P-TEP lors du bilan initial et/ou intérim et/ou de fin de traitement,
- présentant une **fixation minimale résiduelle** pour les acquisitions intérim ou de fin de traitement, définie comme une fixation équivalente à un score minimal de 2 selon l'échelle de Deauville, ou une captation résiduelle visible,
- Le recul minimum choisi pour inclure les patients qui n'avaient pas eu de biopsie dans cette étude préliminaire était de 8 mois de suivi après la fin du traitement complet.

Les **données de référence** pour apprécier l'évolution des patients étaient le suivi (survenue de récurrence ou progression), et quand cela était possible, la biopsie de la lésion résiduelle.

Le comité éthique du centre coordinateur de Cuneo avait approuvé l'étude rétrospective. Les patients avaient donné leur consentement oral pour la réalisation de la 2P-TEP, après une information claire, loyale et appropriée sur le déroulement de la double acquisition.

2) Protocole d'acquisition

Une double acquisition (dual-point, 2P-TEP) a été réalisée **en pré-thérapeutique (TEP initiale)**, et/ou **en intérim**, et/ou **en fin de traitement** (TEP finale) ; certains patients ont donc eu une 2P-TEP à plusieurs reprises (par exemple en initial et en intérim).

Lors des TEP intérim ou fin de traitement, les examens étaient réalisés au moins 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie.

La double acquisition était réalisée selon le protocole suivant :

- Patient à jeun depuis au moins 6 heures avant l'injection, avec une glycémie capillaire inférieure à 1,20 g/L,
- Une injection intraveineuse standard de 18-FDG (dose standard du centre dans lequel la TEP était réalisée, entre 3 et 5 MBq/kg),
- Une **première acquisition TEP-TDM standard à 60+/-10 minutes**, selon le protocole standard du centre dans lequel la TEP était

- réalisée,
- Suivi d'une **deuxième acquisition TEP-TDM à 120+/-10 minutes**, centrée uniquement sur la région de la masse ganglionnaire concernée (le médiastin pour la plupart du temps), effectuée dans la même position que lors de l'acquisition première ;
 - Entre les deux acquisitions, le patient restait à jeun et au repos ;
 - Le temps d'acquisition à 120 minutes était alors multiplié par 1,3 par rapport au temps d'acquisition initial, par exemple : 3 minutes par pas à 60 min et 4 minutes par pas à 120 minutes.
 - La TDM était réalisée sans injection de produit de contraste, et était réalisée aux deux temps afin de conserver la carte d'atténuation et donc une quantification similaire, ainsi qu'une localisation fiable des fixations résiduelles.

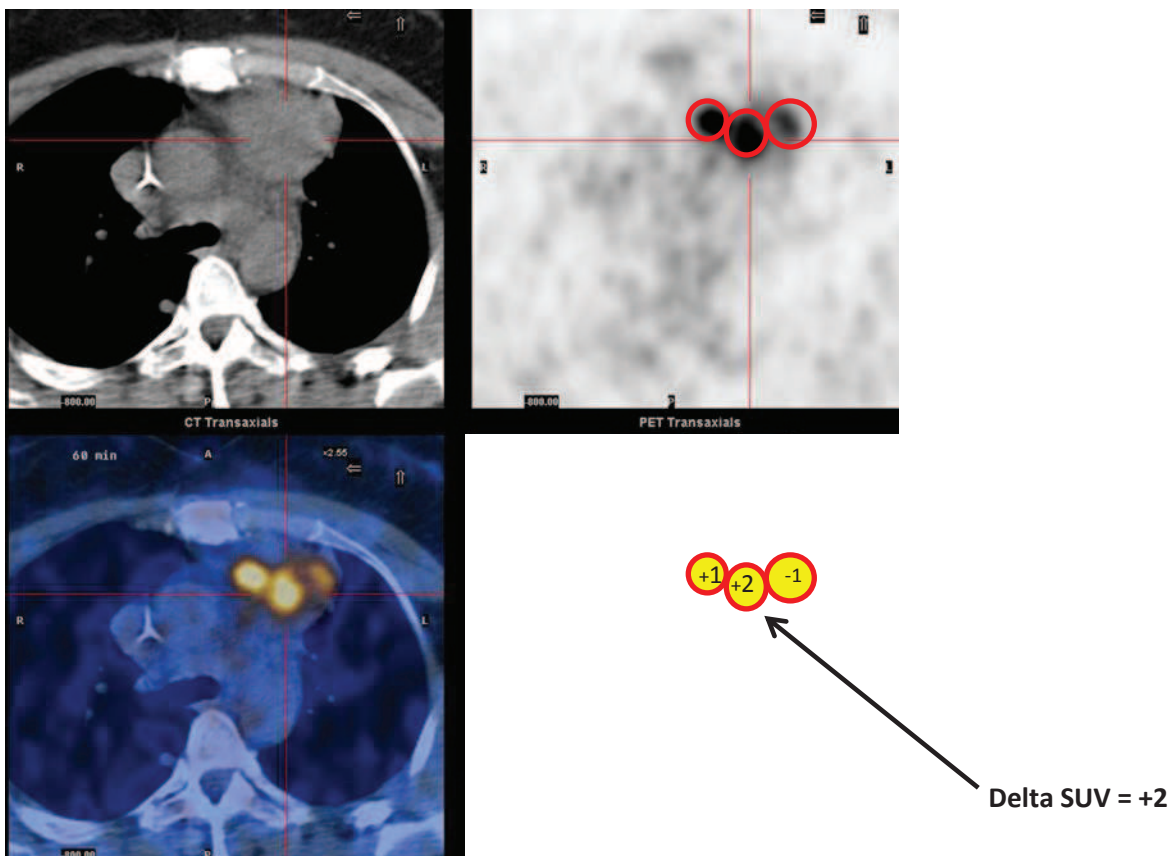
3) Méthodes d'interprétation et de quantification

Pour chaque 2P-TEP, une **analyse quantitative** a été effectuée selon le modèle suivant :

- Une **mesure du SUVmax** à la 60^e minute et à la 120^e minute utilisant une VOI (région d'intérêt volumétrique correspondant à une sphère) mesurant entre 1 et 3 cm de diamètre;
- S'il existait plusieurs foyers de captation résiduelle, plusieurs VOI étaient utilisées, soit une VOI pour chaque foyer individualisé ;
- En cas de discordance de cinétique de la valeur du SUVmax entre les

- différents foyers, **seul le foyer qui présentait une augmentation du SUVmax entre 60 et 120 minutes était retenu (Figure 7)** ;
- S'il existait plusieurs foyers présentant une augmentation de captation entre 60 et 120 minutes, **seul le foyer qui présentait l'augmentation la plus importante était retenu.**

Figure 7 : méthode d'interprétation quantitative en présence de plusieurs foyers de captation résiduelle (ici, 3 foyers) : le foyer présentant l'augmentation du SUV la plus importante (deltaSUV = +2) est celui retenu.



- Une fois les valeurs de SUVmax obtenues à 60 et 120 minutes, deux calculs étaient alors effectués :

$$\text{Delta SUV max} = \text{SUV max}(210 \text{ min}) - \text{SUV max}(60 \text{ min})$$

$$\text{Index de rétention RI(\%)} = \frac{\text{SUV max}(120 \text{ min}) - \text{SUV max}(60 \text{ min})}{\text{SUV max}(120 \text{ min})}$$

Pour l'analyse des 2P-TEP, on a d'abord considéré comme **positif** un examen si le **delta SUVmax était > 0** et si **l'index de rétention RI était > 0**. Dans le cas contraire, l'examen était considéré comme négatif. Ensuite, on a recherché la **meilleure valeur seuil d'IR afin d'obtenir des sensibilité et spécificité optimales, en utilisant l'analyse des courbes ROC** (Receiver Operating Characteristic).

Pour chaque 2P-TEP, une **analyse visuelle** utilisant **l'échelle en 5 points de Deauville (5-PS)** a également été effectuée sur les images acquises à 60 minutes afin de comparer les performances de la 5-PS à celles de la 2P-TEP. Le seuil de positivité choisi pour cette analyse était le suivant :

- **TEP positive si score 4 ou 5,**
- **TEP négative si score 1, 2 ou 3.**

L'interprétation a été effectuée par deux médecins nucléaires lors d'une session de relecture consensuelle, sans connaître les résultats des biopsies et/ou le devenir des patients.

Les analyses statistiques comprenaient un calcul des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives, et l'utilisation des tests statistiques de Wilcoxon-Mann

Whitney et des courbes ROC. Le seuil de significativité choisi était $p < 0,05$.

B/ Résultats

1) Population

Au total, **47 patients** ont été inclus (59% de femmes et 41% d'hommes) avec un âge moyen de 32,9 ans (19-58 ans).

Parmi ces patients, 2 patients présentaient un stade I, 21 un stade II, 8 un stade III et 16 un stade IV. 23 patients présentaient des signes B, soit 49% des patients.

Le type histologique prédominant était le LH scléronodulaire (25 patients soit 53%), puis le LH à cellularité mixte (16 patients soit 34%), et enfin le LH à prédominance lymphocytaire (5 patients) et le LH à déplétion lymphocytaire (1 patient).

Concernant les traitements, la majorité des patients ont reçu un traitement par chimiothérapie de type ABVD (40 patients soit 83%), entre 4 et 6 cycles, et 7 patients ont reçu un traitement par ABVD suivi d'un changement par BEACOPP car inclus dans le protocole Italien HD0607 où le traitement est adapté à l'intérim-TEP (deux cycles d'ABVD). 27 patients (57%) ont reçu une radiothérapie complémentaire, pour la quasi-totalité médiastinale.

Aucun changement thérapeutique n'a été réalisé en fonction des résultats des 2P-TEP, sauf lorsqu'une modification thérapeutique était prévue pour les patients recrutés dans le protocole HD0607 (voir ci-dessus) (N = 7).

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : caractéristiques des patients inclus

	Caractéristiques des patients			
Stade (Ann Arbor)	I	II	III	IV
Nombre de patients	2	21	8	16
Signes B	Oui		Non	
Nombre	23		24	
Type histologique	Scléronodulaire	A cellularité mixte	A prédominance lymphocytaire	A déplétion lymphocytaire
Nombre	25	16	5	1
Chimiothérapie	ABVD		ABVD/BEACOPP (protocole HD 0607)	
Nombre	39		7	
Radiothérapie	Oui		Non	
Nombre	27		20	

Parmi les 47 patients inclus, 15 patients ont eu une 2P-TEP initiale, 21 une 2P-TEP en intérim et 24 une 2P-TEP en fin de traitement.

2) Bilan initial

Au total, **15 patients** ont eu une 2P-TEP lors du bilan pré-thérapeutique (10 femmes et 5 hommes, âge moyen de 33,2 ans (19-58 ans)).

Parmi ces patients, il y avait 2 stades I, 7 stades II, 2 stades III et 4 stades IV. 9 patients présentaient des symptômes B. Le type histologique majoritaire était le LH scléro-nodulaire (11 patients), suivi du LH à cellularité mixte (4 patients).

Le diamètre maximal moyen de la masse ganglionnaire était de **7,6 cm** (3,7 à 12,5 cm).

7 2P-TEP ont été réalisées dans le centre niçois de l'Archet, 4 à Alessandria, 3 à Cuneo et 1 à Bydgoszcz.

Les valeurs moyennes de SUV max à 60 et 120 minutes étaient respectivement de 12,7 (valeurs extrêmes (range) : 4,1-17,3) et 15,3 (range 4,8-21).

Chez tous les patients, on observait une augmentation de la captation de FDG entre la 60^e et la 120^e minute, avec un deltaSUV moyen de +2,6 (+0,7 - +9,5) et un index de rétention (RI) moyen de +16 % (+6 % - +46 %).

Les graphique et tableau récapitulatif des résultats lors du bilan initial sont résumés pages suivantes (*Figure 8 et tableau 9*).

Figure 8 : Graphique montrant les cinétiques de captation du FDG des patients lors du bilan initial

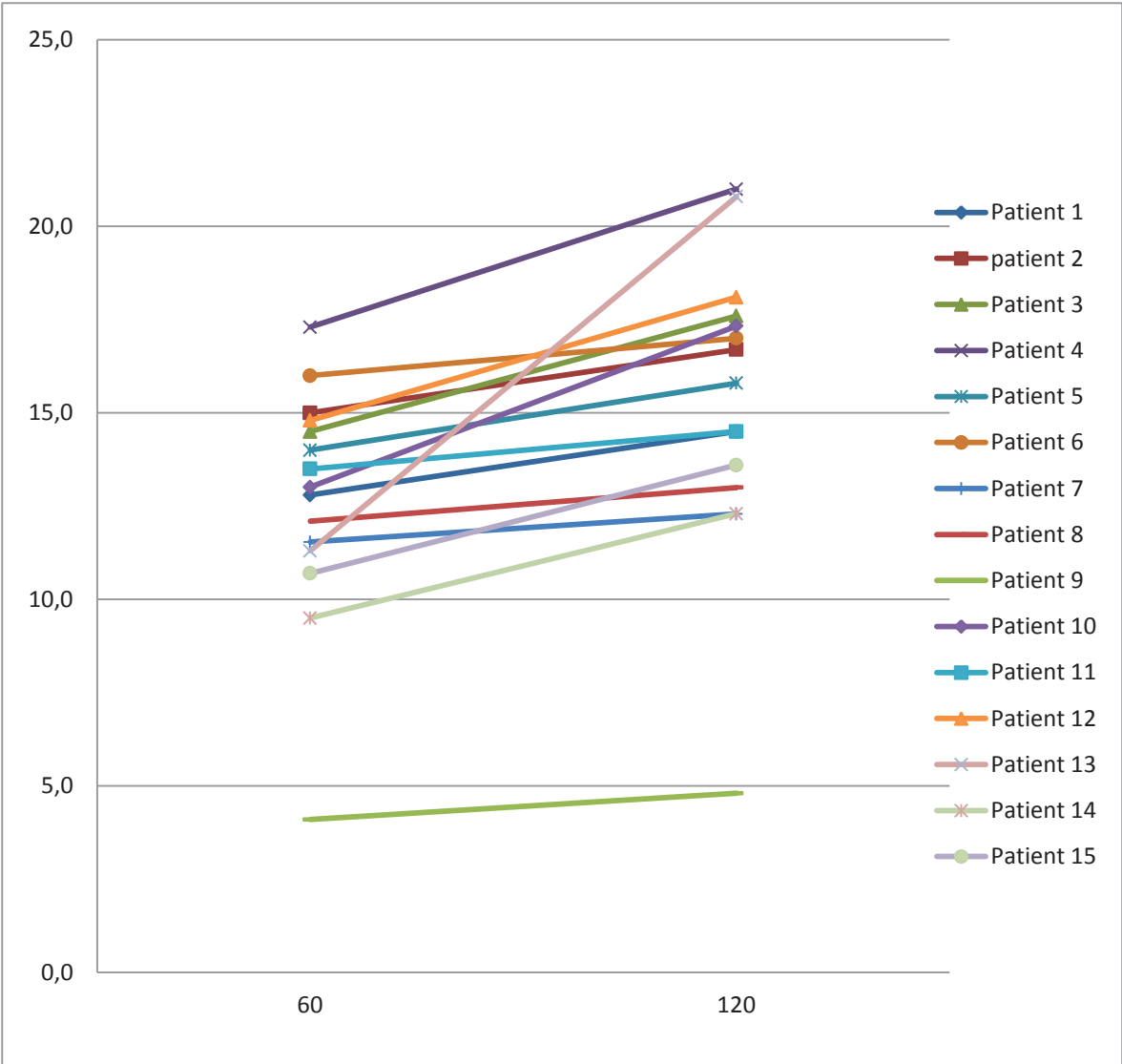


Tableau 9 : tableau récapitulatif des résultats 2P-TEP lors du bilan initial

Patient	Age	Sexe	Stade (Ann Arbor)	Bulky	Centre TEP	SUV max PET-0 à 60 min	SUV max PET-0 à 120 min	DeltaSU V	RI
1	31	F	III	9,7	Alessandria	12,8	14,5	1,70	12%
2	32	F	III	4,5	Cuneo	15	16,7	1,70	10%
3	28	F	IV	12,5	Alessandria	14,5	17,6	3,10	18%
4	47	F	IV	8,3	Alessandria	17,3	21	3,70	18%
5	26	F	I	5,0	Alessandria	14	15,8	1,80	11%
6	38	F	II	7	Cuneo	16	17	1,00	6%
7	38	M	II	9,6	Bydgoszcz	11,5	12,2	0,75	6%
8	24	M	II	8,5	Archet	12,1	13	0,90	7%
9	23	F	II	7,5	Archet	4,1	4,8	0,70	15%
10	26	F	II	3,7	Archet	13	17,3	4,32	25%
11	46	M	II	5	Archet	13,5	14,5	1,00	7%
12	21	M	II	8	Archet	14,8	18,1	3,30	18%
13	58	M	IV	7,0	Cuneo	11,3	20,8	9,50	46%
14	41	F	IV	10	Archet	9,5	12,3	2,80	23%
15	19	F	I	7,8	Archet	10,7	13,6	2,90	21%
Moyenne	33,2 (19-58)	10F/5 M		7,6 (3,7-12,5)		12,7 (4,1-17,3)	15,3 (4,8-21)	2,6 (0,7-9,5)	16% (6-46)

3) Intérim

Lors du bilan intérim, **21 patients** ont eu une 2P-TEP (âge moyen = 32,9 ans, de 19 à 54 ans, 14 femmes et 7 hommes), dont 2 patients stade I, 11 stade II, 4 stade III et 4 stade IV. L'histologie majoritaire était encore une fois le LH scléro-nodulaire (13 patients).

La majorité des patients (19 patients) ont eu une chimiothérapie par ABVD, 2 patients ont eu un traitement par ABVD modifié par BEACOPP car inclus dans le protocole d'essai thérapeutique HD0607. 14 patients ont eu un traitement complémentaire par radiothérapie.

Le diamètre maximal moyen de la masse ganglionnaire était de **7,9 cm (de 3 à 13,8 cm)**.

Parmi ces 21 patients, **6 (29 %) ont présenté une rechute ou une progression de la**

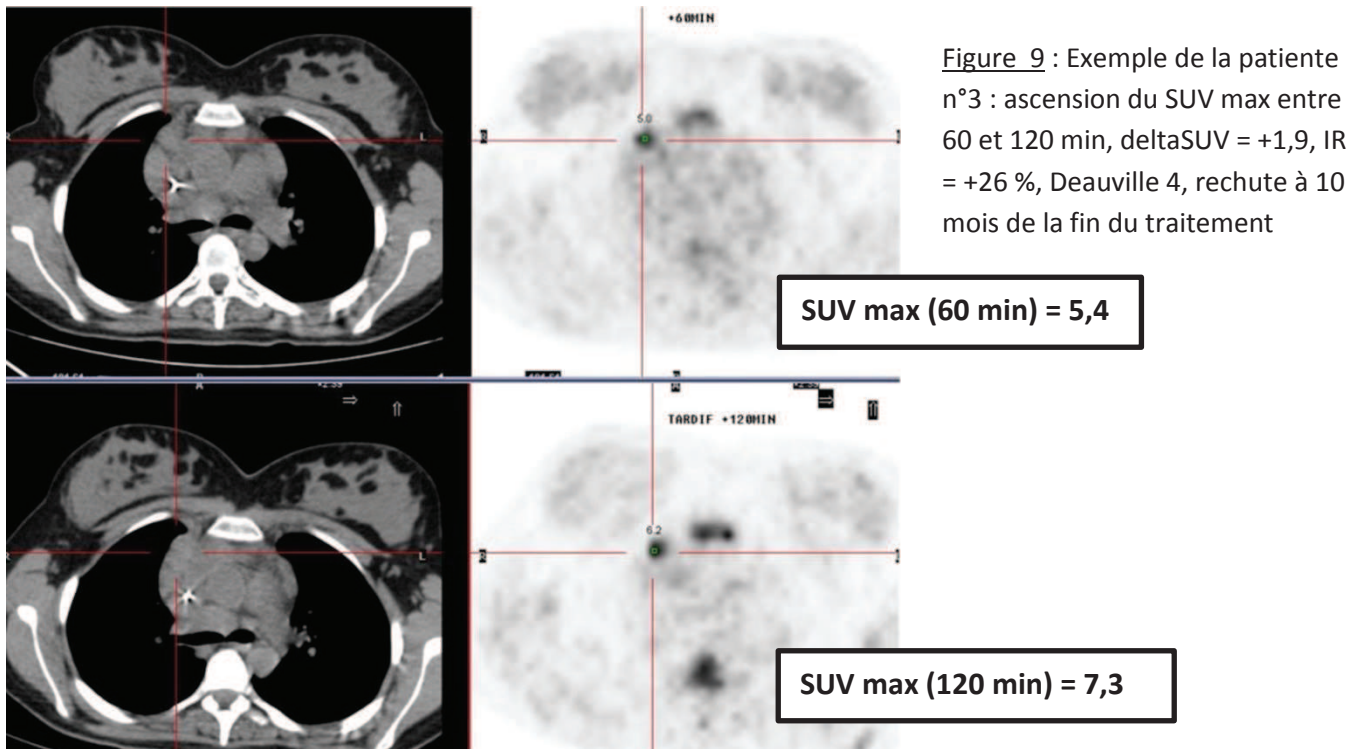
maladie. Les 15 autres patients sont en rémission complète avec un recul moyen de 18,3 mois (8 – 38 mois).

Concernant la valeur du SUVmax à 60 minutes, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de patient en rémission et le groupe ayant rechuté/progressé (SUVmax moyen à 3,1 dans le groupe sans rechute versus SUVmax moyen à 3,4 dans le groupe rechute/progression, $p = 0,43$, test de Mann-Whitney).

A 120 minutes, il existe par contre un SUVmax significativement plus élevé dans le groupe rechute/progression (SUVmax moyen à 2,7 dans le groupe sans rechute versus SUVmax moyen à 4,2 dans le groupe rechute/progression, $p = 0,02$, test de Mann-Whitney).

Une diminution du SUVmax entre 60 et 120 minutes a été observée chez 12 des 15 patients (soit 80 % des patients) du groupe sans rechute. Dans ce groupe sans rechute, le deltaSUV moyen était de -0,38 (-1,7 - +1,2) et l'index de rétention moyen de -31,8 % (-46,9 - +43). 3 patients avec une intérim 2P-TEP positive sont actuellement en rémission, sans rechute, avec un suivi respectif de 17, 22 et 12 mois (respectivement RI = +11, +24 et +43 %, deltaSUV = +1,2, +0,8 et +0,6, score de Deauville à 5, 3 et 2), et un de ces trois patients a eu une biopsie de la masse résiduelle en fin de traitement montrant du tissu thymique.

Une augmentation du SUVmax entre 60 et 120 minutes a été observée chez tous les patients ayant rechuté ou progressé. Dans ce groupe avec rechute/progression, le deltaSUV moyen était de +0,76 (+0,3 - +1,9) et l'index de rétention moyen de +17,5 % (+5- +26). Parmi ce groupe, 3 patients ont eu une biopsie en fin de traitement montrant du tissu tumoral correspondant à du LH. Un exemple de patient ayant rechuté avec 2P-TEP positive est disponible page suivante (*Figure 9*).



Les tests statistiques ont montré que **le deltaSUV et l'index de rétention étaient significativement plus élevés dans le groupe rechute/progression (p = 0,01 pour les deux paramètres, test de Mann-Whitney).**

Concernant les critères de Deauville, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (Deauville moyen à 2,9 pour le groupe sans rechute versus 3,2 pour le groupe rechute/progression ; p = 0,47, test de Mann-Whitney).

Les résultats de la courbe ROC (*Figures 10, 11 et 12*) ont montré que les meilleures performances diagnostiques de la 2P-TEP étaient obtenues pour un **seuil de positivité de l'IR > -13 %** (aire sous la courbe à 0,88 avec un écart-type à 0,06). L'exactitude diagnostique calculée était alors de 0,86.

Figures 10 et 11 : graphiques de l'analyse statistique ROC en intérim

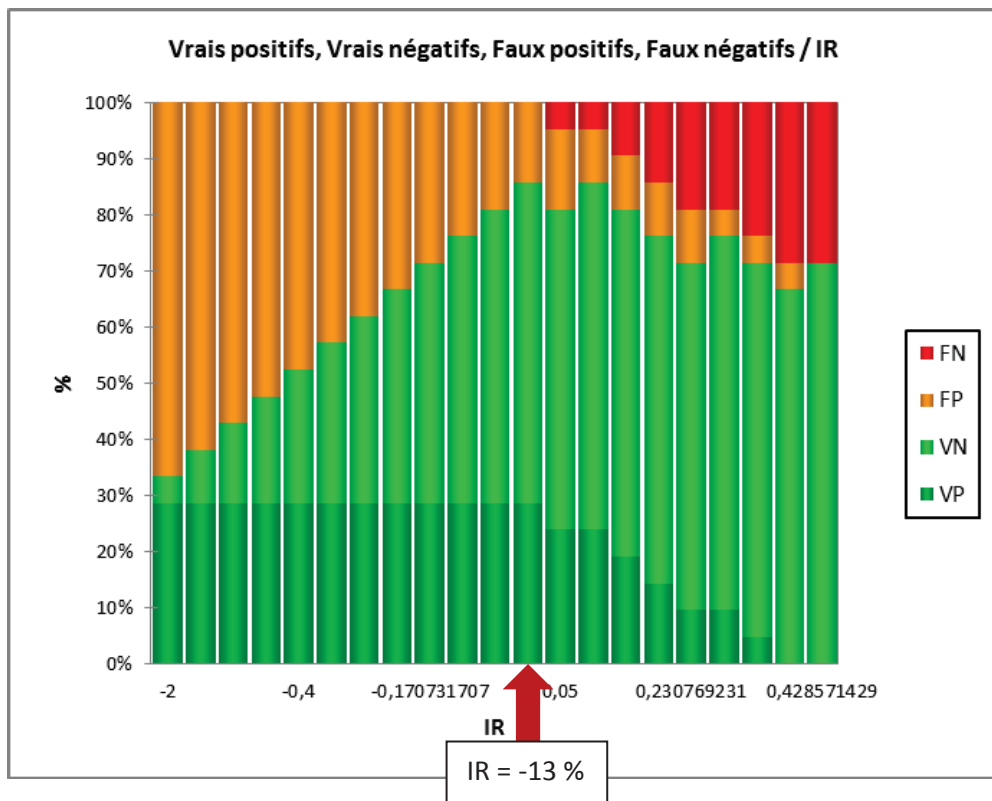
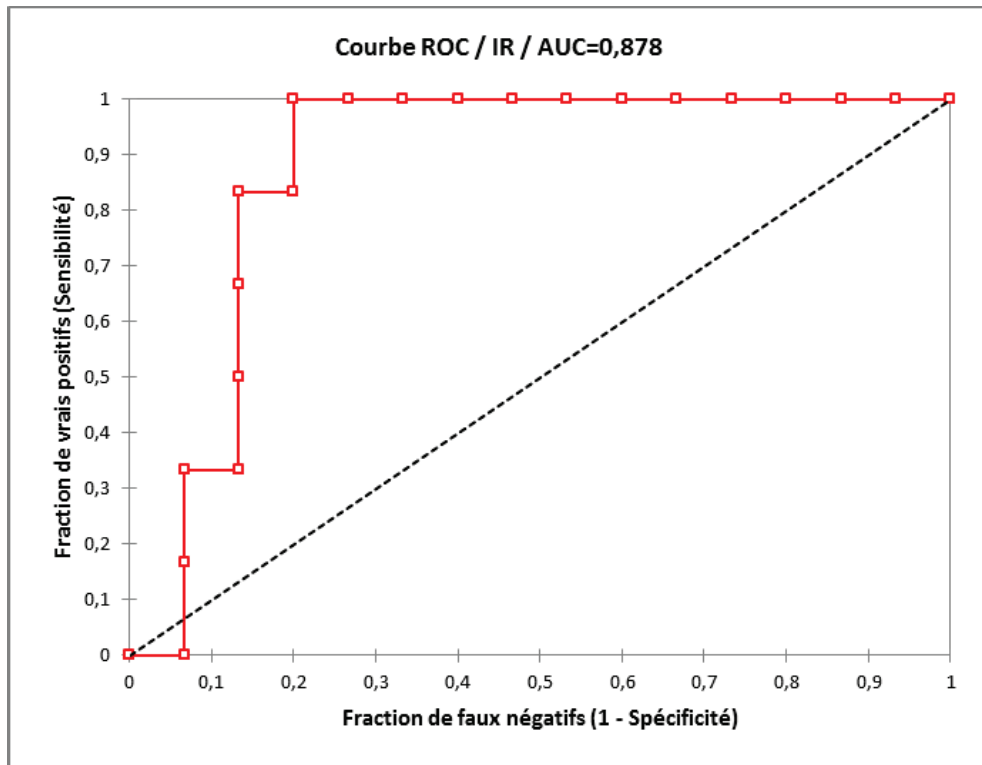
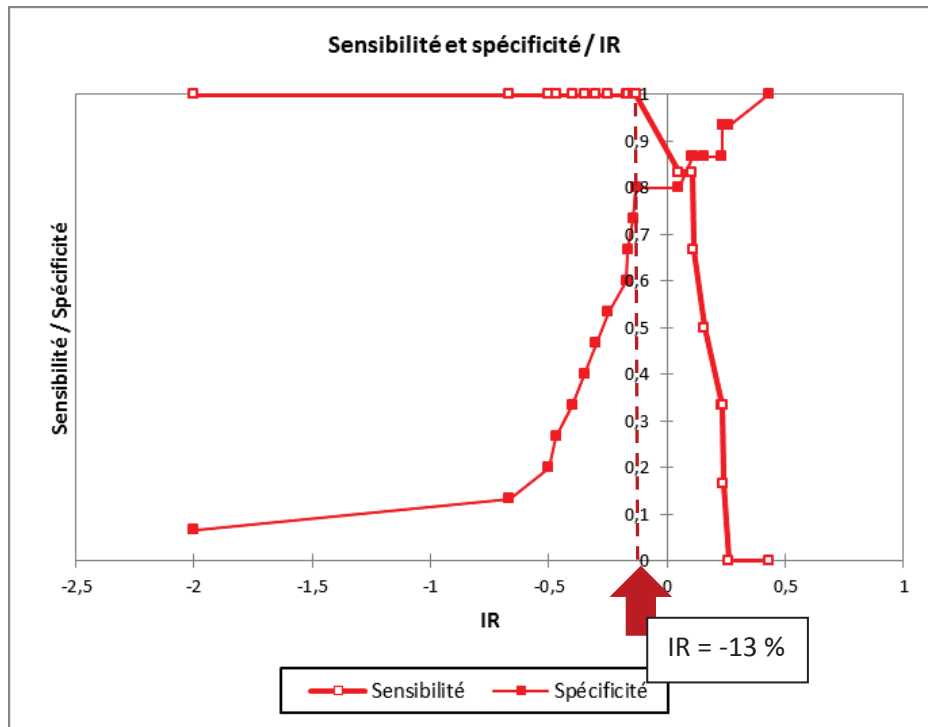


Figure 12 : Analyse statistique ROC en intérim (suite) ; la flèche montre le seuil d'IR à -13 %.



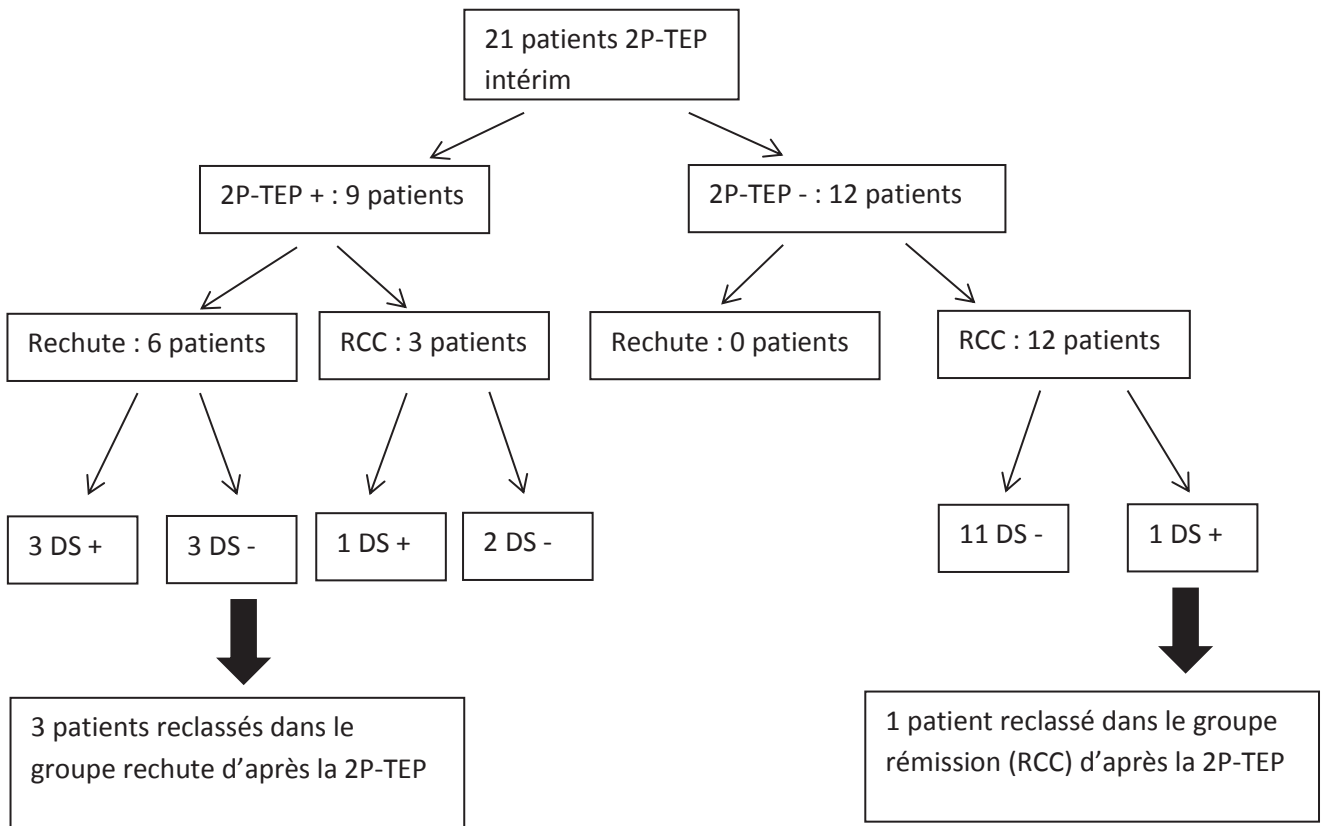
Au total, on a donc observé essentiellement 3 patients faux positifs selon la 2P-TEP, et aucun faux négatifs. La 2P-TEP a permis de reclasser 1 patient faux positif selon Deauville en vrai négatif selon la 2P-TEP, et 3 patients faux négatifs selon Deauville en vrais positifs selon la 2P-TEP (Figure 13, page suivante).

Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative calculées pour un seuil d'IR à -13% sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 10) :

Tableau 10 : performances diagnostiques de la 2P-TEP et Deauville en intérim

Intérim	2P-TEP	Deauville
Sensibilité	100	42,9
Spécificité	80	85,7
VPP	66,7	60
VPN	100	75

Figure 13 : Résumé des résultats intérim avec le suivi des patients et les résultats des critères de Deauville (DS)



Voici ci-dessous (Tableau 11, page suivante) un résumé par tableau des résultats intérim.

Les deux patients numéro 18 et 20 en italique (lignes jaunes) sont des patients non inclus dans les résultats car le recul est insuffisant à l'heure de la rédaction.

Patients rechute/progression											
Patients	Stade (Ann Arbor)	Bulky I (diamètre transverse maximum en cm)	Centre TEP	SUV max PET-0 à 60 min	SUV max PET-0 à 120 min	DeltaSUV (SUV120- SUV60)	RI (SUV120- SUV60) /SUV120	Deauville	Biopsie (0= normale; 1= thymus; 2= LH; 3=granulome; ND=non réalisée)	Evolution (0= rémission, 1 rechute; 2: progression.	Suivi (mois)
1	III	4,5	Cuneo	2,00	2,60	0,60	23%	2	ND	2	18
3	II	6,2	Archet	5,40	7,30	1,90	26%	4	ND	1	16
5	II	12,6	Bygdoszcz	3,20	4,20	1,00	24%	4	2	2	17
6	IV	9,7	Bygdoszcz	2,40	2,70	0,30	11%	2	2	1	8
7	IV	13,8	Bygdoszcz	2,48	2,94	0,46	16%	3	2	2	23
9	IV	10	Cuneo	5,0	5,3	0,30	5%	4	ND	2	Non évaluable
Moyenne		8,2 (3-13,8)		3,4 (2 - 5,4)	4,2 (2,6 - 7,3)	0,76 (0,3-1,9)	+17,5 % (5 ' - 26)	3,2			
Patients sans rechute/rémission											
2	II	3	Cuneo	10,20	11,40	1,20	11%	5	1	0	17
4	II	6,5	Archet	2,60	3,40	0,80	24%	3	ND	0	22
8	II	7,5	Archet	0,80	1,40	0,60	43%	2	ND	0	12
10	III	4,5	Cuneo	2,50	1,50	-1,00	-67%	3	ND	0	30
11	III	9,7	Alessandria	2,50	1,70	-0,80	-47%	3	ND	0	24
12	II	12,0	Cuneo	4,80	4,10	-0,70	-17%	4	ND	0	37
13	I	5,0	Alessandria	2,40	2,10	-0,30	-14%	2	ND	0	38
14	II	7	Archet	2,40	0,80	-1,60	-200%	3	ND	0	32
15	II	9,6	Bygdoszcz	1,80	1,20	-0,60	-50%	1	ND	0	14
16	III	8,6	Bygdoszcz	2,10	1,80	-0,30	-17%	3	ND	0	23
17	II	7,5	Bygdoszcz	3,50	2,80	-0,70	-25%	3	ND	0	23
18	I		Cuneo	3,60	3,10	-0,50	-16%	2	ND		NV
19	II	8,5	Archet	3,4	2,6	-0,80	-30%	3	ND	0	12
20	IV	4,5	Cuneo	3,7	2	-1,70	-85%	3	ND		NV
21	IV	10	Archet	2,8	2	-0,8	-40%	3	ND	0	8
22	II	3,3	Archet	1,8	1,6	-0,2	-13%	2	ND	0	14
23	I	7,8	Archet	2,4	1,7	-0,6	-35%	3	ND	0	10
Moyenne		7,5 (3-12)		3,1 (0,8-10,2)	2,7 (0,8-11,4)	-0,38 ('-1,6; '+1,2)	-31,8% ('-200; '+43)	3,2			22,1 (8-38)
				P=0,43	P = 0,02	P = 0,01	P = 0,01	p = 0,47			

Tableau 11 : résumé des résultats intérim

4) Fin de traitement

24 patients ont eu une 2P-TEP en fin de traitement (10 femmes et 14 hommes), avec un âge moyen de 33,2 ans (20-54 ans).

Parmi ces patients, 10 étaient stade II, 5 stade III et 9 stade IV ; 11 patients présentaient des symptômes B au moment du diagnostic.

15 patients présentaient un type histologique scléro-nodulaire, 6 un type histologique à prévalence lymphocytaire, 2 une forme à déplétion lymphocytaire et 1 un type à cellularité mixte.

La majorité des patients avaient été traité par ABVD (14 patients), les autres par BEACOPP (9 patients) ou R-bendamustine (1 patient). 19 patients ont eu un traitement complémentaire par radiothérapie.

Le diamètre maximal moyen de la masse ganglionnaire était de **8,1 cm (2,5 – 15 cm)**.

9 2P-TEP ont été réalisées à Cuneo, 4 à Monza, 2 à Rome, 2 à Firenze, 1 à Palerme, 1 à Modena, et 5 à Bygdoszcz.

Au total, **9 patients sur 24 (soit 37 %) ont rechuté ou progressé**. 15 patients sont actuellement en rémission avec un recul moyen de 16 mois (6 à 43 mois).

Parmi les 13 patients qui ont eu une biopsie de la masse résiduelle, 7 (soit 53 %) avaient un prélèvement positif avec du tissu de LH à l'examen anatomopathologique. 1 patient sur les 7 avec biopsie positive est actuellement en rémission (recul de 17 mois) ; ce patient est néanmoins classé dans le groupe rechute progression compte tenu d'un recul relativement limité.

Concernant la valeur du SUVmax à 60 minutes, une différence significative a été observée entre le groupe de patient en rémission et le groupe ayant rechuté/progressé, avec un SUVmax moyen plus élevé dans le second groupe (SUVmax moyen à 4,2 dans le groupe sans rechute versus SUVmax moyen à 6 dans le groupe rechute/progression, $p = 0,046$, test de Mann Whitney).

A 120 minutes, il existe également un SUVmax significativement plus élevé dans le groupe rechute/progression (SUVmax moyen à 3,9 dans le groupe sans rechute versus SUVmax moyen à 7,7 dans le groupe rechute/progression, $p = 0,03$, test de Mann Whitney).

Une **augmentation** du SUVmax entre la 60^e et la 120^e minute **chez 9 des 10 patients du groupe rechute/progression**, avec pour ce groupe un deltaSUV moyen à +1,7 (-0,9 ; +4,4) et un index de rétention moyen à +13,7 % (-63 % ; +43 %). Parmi les patients du groupe rechute/progression, 7 ont eu une biopsie positive de la lésion résiduelle, montrant du LH. Les 3 autres patients ont rechuté ou progressé avec un recul moyen de 14,8 mois. Dans ce groupe, on peut donc observer 1 patient faux négatif, présentant une diminution de la cinétique de captation (deltaSUV = -0,9, RI = -63 %), qui a présenté une progression de sa pathologie (recul de 8 mois), et qui n'a pas eu de prélèvement biopsique.

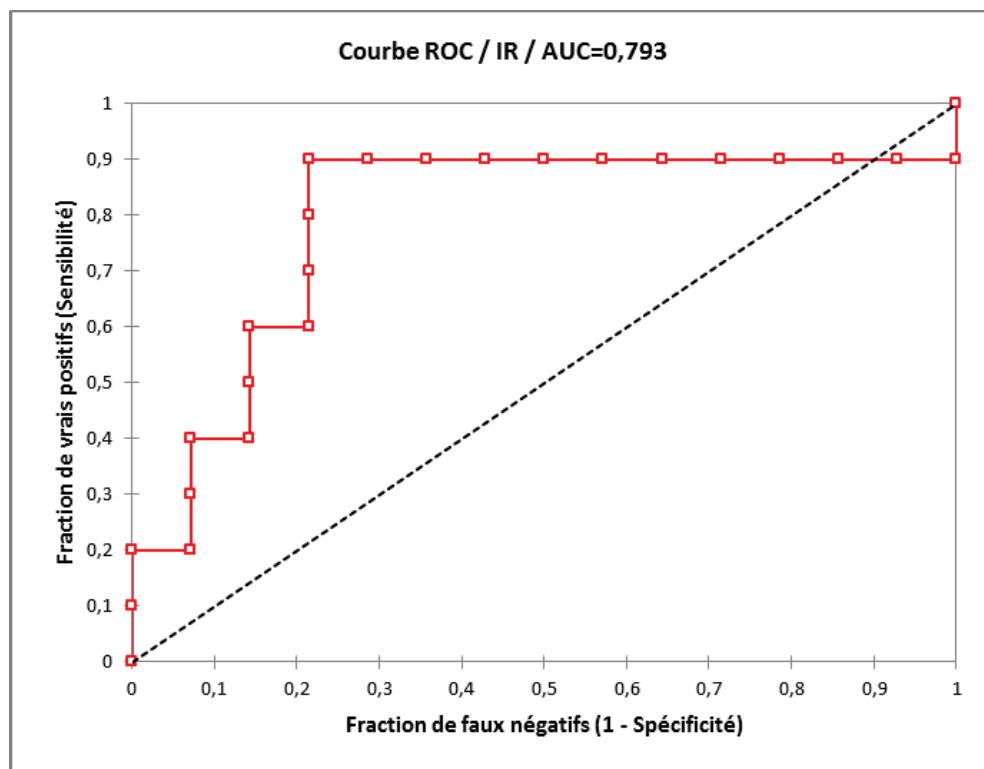
Une **diminution du SUVmax a été observée chez 10 des 14 patients du groupe rémission**. Dans ce groupe, le deltaSUV moyen était de -0,26 (-1,7 ; +1,2) et l'index de rétention moyen de -11,4 % (-61 % ; +32 %). Parmi les 10 patients 2P-TEP négatifs de ce groupe, 3 ont eu une biopsie, dont 2 montrant du tissu thymique et une normale. **En considérant le seuil de positivité de départ (IR > 0%), 4 patients ont eu une 2P-TEP faussement positive** dans ce groupe (deltaSUV respectivement à 0,7, 0,33, 1,2 et 0,8, et RI respectivement à 13, 3, 32 et 26 %) ; parmi eux, 3 ont eu une biopsie, dont 2 montrant du tissu granulomateux et une

normale. Le quatrième patient est actuellement en rémission complète avec un recul de 43 mois.

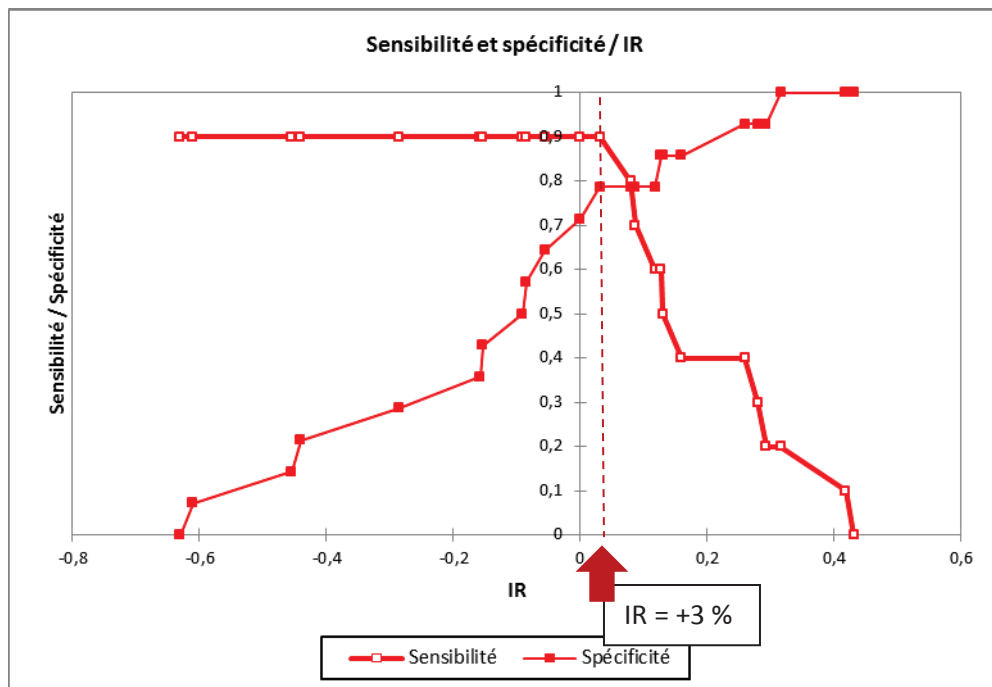
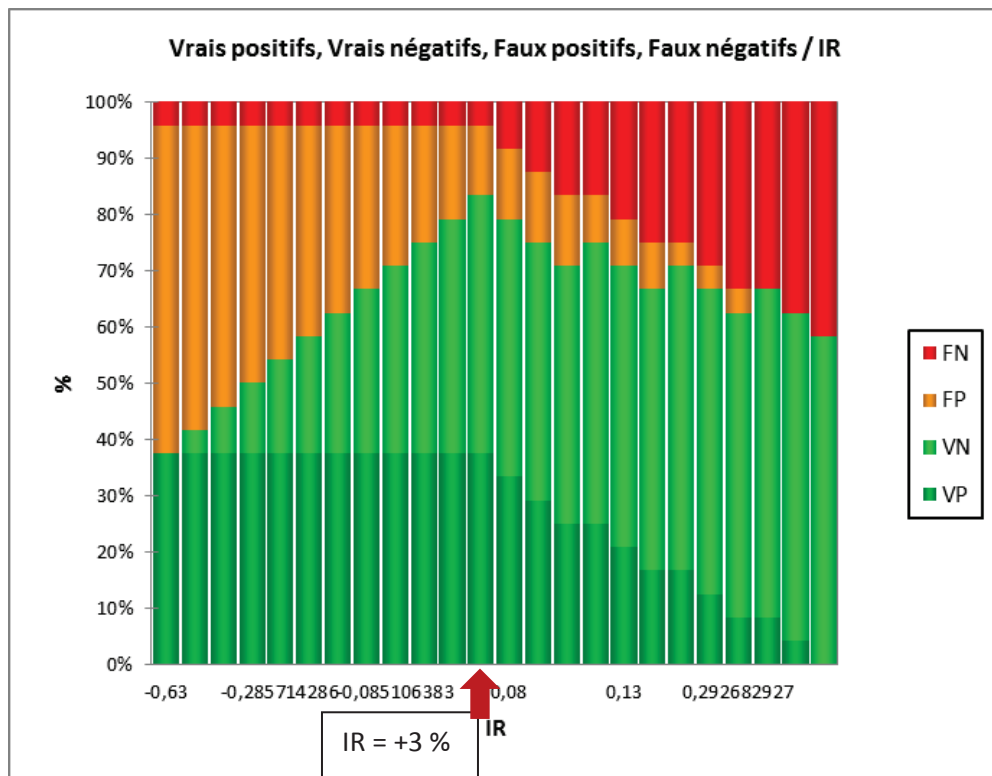
Le deltaSUV et l'index de rétention étaient significativement plus élevés dans le groupe rechute/progression que dans le groupe rémission (respectivement $p = 0,003$ et $p = 0,02$, test de Mann-Whitney).

L'analyse statistique des courbes ROC (*Figures 14, 15 et 16*) a montré que les meilleures performances diagnostiques étaient obtenues pour un seuil de positivité de la 2P-TEP pour un **IR > +3 %** (aire sous la courbe à 0,79 avec un écart-type de 0,10). L'exactitude diagnostique calculée était alors de 0,83. **En utilisant ce seuil d'IR, on reclasse alors le patient n°8, qui fait partie du groupe rémission, de faux positif à vrai négatif (IR = +3%).**

Figure 14 : Courbes de l'analyse statistique ROC en fin de traitement



Figures 15 et 16 : analyse ROC en fin de traitement (la flèche rouge indique le seuil IR à +3%)



Concernant les critères de Deauville, un score significativement plus élevé ($p = 0,01$, test de Mann Whitney) a été observé dans le groupe rechute/progression (score moyen à 4,1) que dans le groupe rémission (score moyen à 3,1).

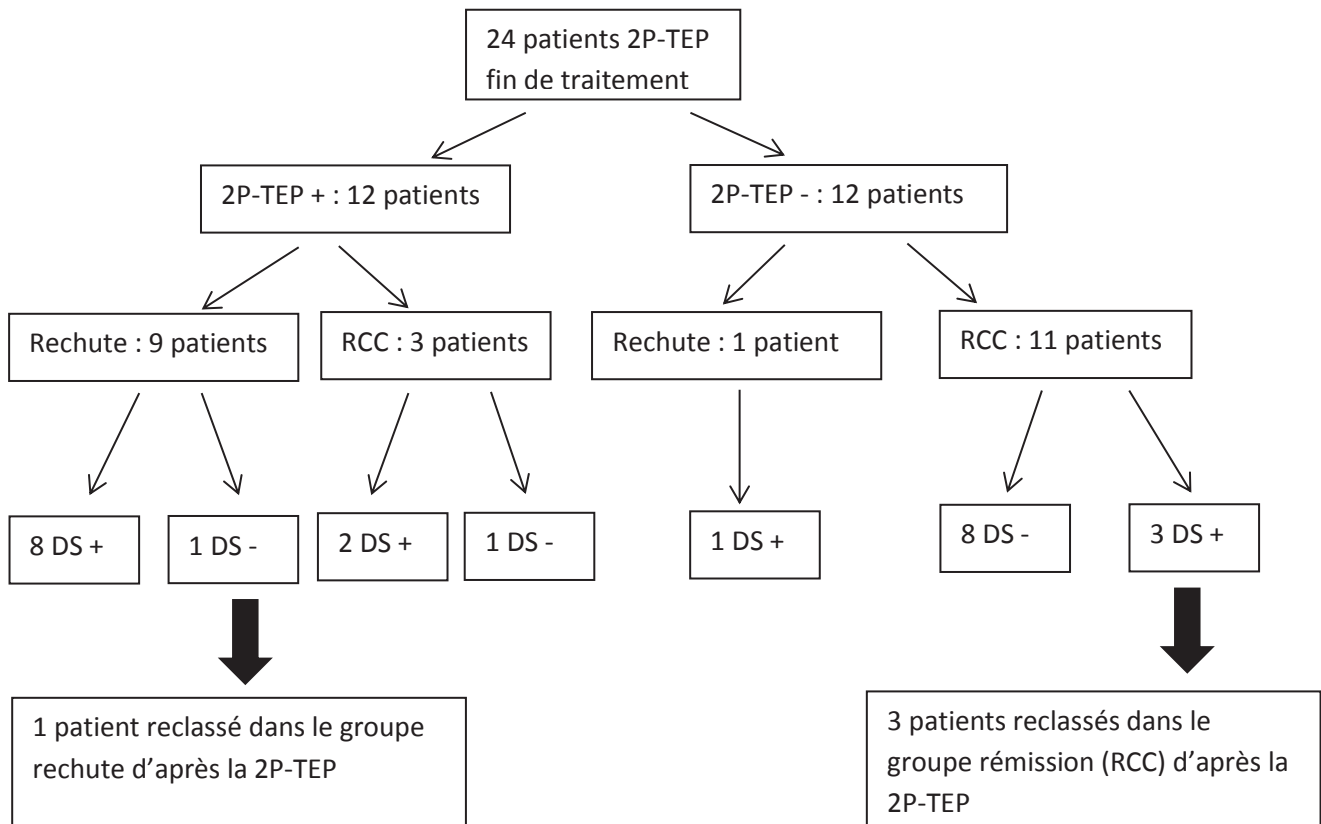
Au total, on a donc observé 4 faux positifs et 1 faux négatif selon les critères 2P-TEP. 3 patients qui avaient un score de Deauville positif et qui sont en rémission ont été reclassé correctement par la 2P-TEP, et 1 patient qui avait un score de Deauville négatif et qui a rechuté a également été reclassé correctement selon les critères 2P-TEP (*Figure 17, page suivante*).

Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative calculées pour un seuil d'IR à +3 % sont résumées dans le tableau suivant (*Tableau 12*).

Tableau 12: performances diagnostiques 2P-TEP (seuil IR = +3 %) et Deauville en fin de traitement

Fin de traitement	2P-TEP	Deauville
Sensibilité	90	90
Spécificité	78,6	64,3
VPP	75	64,3
VPN	91,7	90

Figure 17 : Résumé des résultats fin de traitement avec le suivi des patients et les résultats des critères de Deauville (DS)



Les résultats 2P-TEP en fin de traitement sont résumés dans le tableau page suivante (Tableau 13) (le patient numéro 11 est donné à titre indicatif et n'est pas inclus dans les résultats décrits ci-dessus en raison d'un recul insuffisant lors de la rédaction).

Tableau 13 : Récapitulatif des résultats 2P-TEP en fin de traitement

Patients rechute/progression et/ou biopsie positive											
Patients	Stade (Ann Arbor)	Bulky I (diamètre transverse maximum en cm)	Centre TEP	SUV max PET-0 à 60 min	SUV max PET-0 à 120 min	DeltaSUV (SUV120- SUV60)	RI (SUV120- SUV60) /SUV120	Deauville	Biopsie (0= normale; 1= thymus; 2= LH; 3=granulome; ND=non réalisée)	Evolution (0= rémission, 1 rechute; 2: progression.	Suivi (mois)
1	II	4	CUNEO	4,9	6,8	1,90	28%	4	2	1	20
3	IV	2,5	CUNEO	10,5	11,5	1,00	9%	4	2	2	17
4	III		CUNEO	4,5	5,2	0,70	13%	4	ND	2	4
5	II	15	PTV ROMA	8,7	12,3	3,60	29%	4	2	2	23
6	II	12,6	BYGDOSZCZ	5,8	10,2	4,40	43%	5	2	2	24
7	IV	9,7	BYGDOSZCZ	3,1	3,5	0,41	12%	3	2	0	17
9	II	8,0	CUNEO	5,3	9,1	3,80	42%	4	2	2	14
11	II	5,8	MONZA	1,7	1,8	0,10	6%	2	ND	0	5
21	III		FIRENZE	2,2	1,3	-0,90	-63%	4	ND	2	8
23	II		MODENA	8,2	9,8	1,60	16%	5	ND	2	15
25	II	13	CUNEO	7,0	7,6	0,60	8%	4	2	2	6
Moyenne		9,2 (2,5-15)		6 (2,2-10,5)	7,7 (1,3-11,5)	1,7 ('-0,9 ; 4,4)	13,7 ('-63 - 43%)	4,1			14,8 (6-24)
Patients rémission et/ou biopsie négative											
2	II	4	CUNEO	4,8	5,5	0,70	13%	4	0	0	5
8	IV	10,5	BYGDOSZCZ	10,1	10,4	0,33	3%	3	3	0	17
10	IV	2,8	MONZA	2,6	3,8	1,20	32%	3	3	0	14
22	III	5	FIRENZE	2,9	3,6	0,80	26%	5	ND	0	43
12	IV	15	CUNEO	3,6	2,5	-1,10	-44%	3	ND	0	17
13	II	3	CUNEO	3,2	2,2	-1,00	-45%	3	1	0	20
14	II		CUNEO	5,1	4,7	-0,40	-9%	4	1	0	22
15	II	9,6	BYGDOSZCZ	2,2	1,9	-0,30	-16%	2	ND	0	22
16	IV	3,4	BYGDOSZCZ	12,8	11,1	-1,70	-15%	4	ND	0	13
17	III	7	PTV ROMA	2,4	2,2	-0,20	-9%	2	ND	0	14
18	IV	7,3	MONZA	1,8	1,4	-0,40	-29%	2	ND	0	14
19	IV	7	MONZA	1,8	1,8	0,00	0%	2	ND	0	9
20	IV	15	MONZA	1,9	1,8	-0,10	-6%	2	ND	0	8
24	III	7,5	PALERMO	3,7	2,3	-1,40	-61%	4	0	0	6
Moyenne		7,5 (2,8-15)		4,2 (1,8-12,8)	3,9 (1,4-11,1)	-0,26 ('-1,7; 1,2)	-11,4 ('-61; 32)	3,1			16 (6-43)
				P = 0,046	P = 0,03	P = 0,003	P = 0,02	P = 0,01			

C/ Discussion

- **Lors du bilan initial**, on observe une **augmentation de la captation entre la 60^e et la 120^e minute au sein du tissu tumoral chez 100 % des patients atteints de LH**. Ces résultats **concordent avec les données de la littérature**, que ce soit pour le tissu tumoral de manière générale [63] ou pour les pathologies lymphomateuses ; l'étude de Shinya et al. parue en 2012 montre en effet que chez les 8 patients atteints de LH de la série, le SUVmax était significativement plus élevé sur les images tardives réalisées à 2 heures que sur les images standard effectuées à 60 minutes ($p < 0,0001$) [98]. Dans notre étude aussi, le SUVmax était significativement plus élevé à 120 minutes qu'à 60 minutes ($p < 0,001$), avec un SUVmax moyen de 12,7 à 60 min et 15,3 à 120 min, soit un deltaSUV moyen de +2,6 et un RI moyen de +16 %.

Ces résultats vont également dans le sens des hypothèses des mécanismes cellulaires de cinétique de captation du FDG décrites dans la littérature : au vu de la cinétique de captation que l'on a pu observer dans cette étude, on peut émettre l'hypothèse qu'il pourrait exister dans le tissu hodgkinien, comme dans d'autres tissus tumoraux, des mécanismes tels qu'une augmentation des transporteurs GLUT, et une augmentation du ratio hexokinase/glucose-6-phosphatase [65], qui entraineraient une augmentation du piégeage intra-cellulaire du radiotracer. Ce mécanisme pourrait donc exister pour les CRS. Néanmoins, on sait aussi que les CRS ne représentent que environ 1% du tissu tumoral dans le LH. La présence d'un infiltrat cellulaire polymorphe réactionnel joue-t-elle également un rôle dans l'ascension de la captation du FDG même s'il s'agit de cellules inflammatoires ? A notre

connaissance, aucune donnée de la littérature n'a étudié ces mécanismes à une échelle tissulaire ou cellulaire dans le LH.

Enfin, les valeurs pronostiques du deltaSUV et de l'index de rétention n'ont pas été étudiées dans cette étude préliminaire, mais l'analyse de celles-ci font partie du projet prospectif. On pourrait émettre l'hypothèse qu'un deltaSUV et un IR plus élevé lors du bilan initial seraient de pronostic plus défavorable par exemple, en analysant les courbes de survie sans progression et globale.

- **Pour les bilans intérim et fin de traitement**, nous avons décidé de nous concentrer sur les fixations minimales résiduelles des masses ganglionnaires volumineuses. Nous avons pour cela inclus rétrospectivement des patients qui avaient des fixations minimales lors de leur bilan intérim et/ou fin de traitement ; il faut souligner bien entendu que l'acquisition 2P-TEP avait alors été faite prospectivement lors du bilan, car il existait justement une captation litigieuse de FDG au sein de la masse résiduelle, qui gênait l'interprétation. C'est cette situation qui est en effet le plus souvent à l'origine des difficultés d'interprétation lors des bilans intérim et/ou fin de traitement, surtout lorsque la masse ganglionnaire est initialement très volumineuse. Nous avons ensuite décidé de comparer la 2P-TEP à l'échelle en cinq points de Deauville, car c'est ce critère qui reste à l'heure actuelle la méthode d'interprétation recommandée dans cette situation [57].
- **Lors du bilan intérim**, les acquisitions 2P-TEP ont montré que, dans cette étude, **le deltaSUV et l'index de rétention étaient effectivement significativement plus élevés dans le groupe rechute/progression que dans le groupe rémission (respectivement $p = 0,01$ et $p = 0,01$)**. En revanche, aucune différence significative entre les deux

groupes n'a été mise en évidence pour le SUVmax à 60 min ($p = 0,43$) et les critères de Deauville ($p = 0,47$), ce qui montre que, dans cette série de patients, les deux groupes étaient relativement homogènes du point de vue de la TEP-TDM à 60 minutes.

Les seuils de positivité pour le deltaSUV et l'index de rétention ont été tout d'abord choisis arbitrairement comme > 0 . Le seuil de positivité de l'IR a ensuite été ajusté ($> -13\%$) selon les résultats de l'analyse statistique ROC. Néanmoins, le calcul des sensibilité, spécificité, VPP et VPN restent les mêmes pour les deux seuils d'IR (> 0 ou $> -13\%$), ce qui est probablement dû à la faible taille de l'échantillon de cette étude préliminaire. Lorsque la taille de l'échantillon sera plus importante, on peut imaginer que le seuil s'approchera de 0%, voire s'élèvera un peu plus (étude non clôturée à l'heure de la rédaction).

100 % des patients ayant rechuté/progressé avaient une augmentation du SUVmax entre 60 et 120 minutes, ce qui veut dire qu'aucun faux négatif n'a été observé parmi les 6 patients de ce groupe. Ces résultats sont confirmés par une biopsie positive pour 3 patients. Ces données suggèrent une **excellente sensibilité de la 2P-TEP (100%)** en intérim, qui n'est pas inférieure, mais au contraire supérieure à celle observée pour l'échelle de Deauville avec un seuil de positivité supérieur ou égal à 4 (42,9 % dans notre étude et 73 % dans l'International Validation Study [60]). La 2P-TEP a notamment permis de reclasser correctement 3 patients du groupe rechute/progression avec un score de Deauville négatif.

Parmi les 15 patients du groupe en rémission, **3 patients ayant une 2P-TEP faussement positive** ont été observés (RI respectivement à 11, 24 et 43 %), dont un ayant eu une biopsie confirmant l'absence de LH et montrant du tissu thymique ; on

note que ce dernier patient présentait un SUVmax élevé dès la 60^e minute (10,2) avec un score de Deauville évalué à 5, et pourrait être la résultante d'une activation thymique qui peut se rencontrer dans une telle situation. Néanmoins, les données de la littérature décrivent généralement l'activation thymique post-thérapeutique comme une intensité de captation moindre (SUVmax généralement inférieur à 3,5), et plutôt observée dans une population pédiatrique [100]. La présence de faux positifs engendre une spécificité non améliorée par rapport à l'échelle de Deauville (80 % pour la 2P-TEP contre 85,7 % pour l'échelle de Deauville dans notre étude et 94 % pour Deauville dans l'International validation Study (IVS) [60]).

En revanche, les résultats de notre étude montrent que **la valeur prédictive positive est meilleure selon les critères 2P-TEP que ceux de Deauville dans notre échantillon (66,7 % versus 60 %)**. La 2P-TEP a notamment permis de reclasser correctement un patient en rémission qui avait un score de Deauville faussement positif à 4. Néanmoins, on note que la VPP de notre étude n'est pas améliorée comparativement à la VPP de l'IVS (73 %). La 2P-TEP pourrait donc améliorer ce paramètre dans l'évaluation thérapeutique lors du bilan intérim, mais sous réserve bien évidemment d'une étude de confirmation plus large compte tenu de la petite taille de l'échantillon de notre étude.

On observe de plus que 100 % des patients ayant une 2P-TEP négative sont en rémission (recul moyen de 22,1 mois, entre 8 et 38 mois), ce qui suggère une **excellente valeur prédictive négative de la 2P-TEP en intérim (100 %)**, plus élevée que celle des critères de Deauville dans notre étude (75 %) et dans l'IVS (94 %).

Cependant, il faut garder en considération que la population étudiée ne comprenait que des patients présentant une faible captation persistante de FDG lors de l'intérim TEP, la 2P-TEP n'était pas réalisée systématiquement chez tous les patients intérim.

Les comparaisons des performances diagnostiques en intérim sont résumées dans le tableau suivant (*Tableau 14*). Il faut souligner que la comparaison avec les résultats de l'IVS doit rester prudente et est donnée afin d'avoir une idée sur les performances de Deauville à grande échelle, car la population de l'IVS comprend à la fois des patients ayant une fixation minimale résiduelle litigieuse et des patients pour lesquels l'interprétation n'est pas équivoque [60].

Tableau 14 : comparatif des performances diagnostiques de la 2P-TEP et de Deauville en intérim dans notre étude, et de celles de Deauville dans l'IVS

Intérim	2P-TEP	Deauville	Deauville IVS
Sensibilité	100	42,9	73
Spécificité	80	85,7	94
VPP	66,7	60	73
VPN	100	75	94

- **Lors du bilan de fin de traitement**, comme en intérim, **le deltaSUV et l'index de rétention étaient significativement plus élevés dans le groupe rechute/progression que dans le groupe rémission (respectivement p = 0,003 et p = 0,02).**

En revanche, il faut noter qu'il existe une disparité entre les deux groupes, puisqu'il existe une différence modérée mais statistiquement significative concernant le SUVmax à 60 minutes, plus élevé dans le groupe rechute/progression (p = 0,046) et l'échelle visuelle de Deauville, également plus élevée dans le groupe

rechute/progression ($p = 0,01$). Il faut toutefois signaler qu'il persiste un important recoupement des valeurs de SUVmax à 60 minutes entre le groupe rechute/progression et le groupe rémission.

Les seuils choisis arbitrairement au début étaient > 0 pour les deltaSUV et l'IR. L'analyse statistique des courbes ROC a permis **d'améliorer les performances diagnostiques de la 2P-TEP en élevant le seuil de l'IR de $> 0\%$ à $> +3\%$** (Tableau 15).

Cette élévation du seuil a permis de faire passer un patient faux positif du groupe rémission à vrai négatif. Son index de rétention était faiblement positif à $+3\%$ (SUVmax à 60 min = 10,1 et SUVmax à 120 min = 10,4), et ce patient pourrait faire partie des erreurs statistiques de mesure du SUVmax.

Tableau 15 : performances diagnostiques de la 2P-TEP en fin de traitement en fonction des seuils d'IR à 0 % ou +3 %

Fin de traitement	IR $> 0\%$	IR $> +3\%$
Sensibilité	90	90
Spécificité	71,4	78,6
VPP	69,2	75
VPN	90,9	91,7

Parmi les 10 patients du groupe rechute/progression, seul un patient faussement négatif a été observé ; ce patient présentait toutefois un deltaSUV (-0,9) et un index de rétention (-63 %) significativement bas et donc probablement non imputables à une variation statistique de la mesure du SUVmax (en moyenne la valeur de SUVmax est donnée avec une erreur de plus ou moins 0,2 lors de la mesure utilisant une VOI). Chez ce patient, il faut noter que le score de Deauville était justement positif à 4. La 2P-TEP a par ailleurs permis de reclasser correctement un patient du groupe

rechute/progression qui avait un score de Deauville négatif à 3. **La sensibilité de la 2P-TEP reste satisfaisante, calculée à 90 %, similaire à celle observée pour l'échelle de Deauville dans notre étude (90 %).**

Parmi les 11 patients 2P-TEP négatifs, seul un patient faux négatif (sus-cité) a été observé, ce qui montre que **la valeur prédictive négative de la 2P-TEP en fin de traitement reste élevée (91,7 %)**, comme pour les critères de Deauville (90 % en fin de traitement dans notre étude et 94 % en intérim dans l'IVS). Il faut rappeler que la VPN n'est pas une valeur absolue, mais se réfère uniquement aux examens qui montraient une fixation résiduelle de FDG.

Parmi les 14 patients actuellement en rémission (recul moyen de 16 mois), 3 patients ont une 2P-TEP faussement positive, dont un ayant eu une biopsie montrant du tissu granulomateux. L'augmentation de la captation du FDG dans les granulomes a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature [81], et nos observations concordent avec ces données. La 2P-TEP ne permet donc pas de différencier dans ce cas un tissu hodgkinien d'un tissu non tumoral granulomateux. Pour les deux autres patients faux positifs, l'un d'entre eux a eu une biopsie négative, et est en rémission avec un suivi de seulement 5 mois. Chez ce patient, il se pose le problème de la sensibilité de la biopsie qui pourrait être diminuée selon l'échantillonnage ; le suivi nous dira dans l'avenir si ce patient est réellement un faux positif de la 2P-TEP. L'autre patient faux positif est actuellement en rémission avec un recul de 43 mois. La présence de faux positifs explique le taux de spécificité calculé à 78,6 % et la valeur prédictive positive calculée à 75 %. En revanche, parmi les patients en rémission, **la 2P-TEP a permis de reclasser correctement 3 patients avec un score de Deauville positif à 4.** Dans cette étude, **la spécificité et la VPP restent donc meilleures pour la 2P-TEP que pour**

l'échelle de Deauville (respectivement 78,6 % versus 64,3 % et 75 % versus 64,3 %).

Ces taux sont des résultats préliminaires et doivent bien évidemment être confirmés par une taille d'échantillon plus importante.

Ces résultats suggèrent donc que, en fin de traitement comme en intérim, la 2P-TEP pourrait améliorer la VPP lors de l'évaluation thérapeutique du LH.

Le tableau suivant (*Tableau 16*) résume le comparatif des performances diagnostiques (résultats 2P-TEP pour un seuil de positivité d'IR > +3%). Comme en intérim, la comparaison avec les résultats de l'IVS est donnée à titre d'exemple afin d'avoir une idée sur les performances diagnostiques de Deauville à grande échelle, et doit rester prudente en raison des différences de population étudiée (Cf paragraphe Intérim ci-dessus).

Tableau 16: performances diagnostiques de la 2P-TEP et Deauville en fin de traitement dans notre étude, et de Deauville lors de l'IVS

Fin de traitement	2P-TEP	Deauville	Deauville IVS
Sensibilité	90	90	73
Spécificité	78,6	64,3	94
VPP	75	64,3	73
VPN	91,7	90	94

Il faut bien sûr souligner que le faible écart entre la valeur seuil arbitraire de l'IR et celle obtenue par les courbes ROC, et le suivi encore un peu court pour un certain nombre de patients, suggèrent que lorsque l'on disposera d'un plus grand échantillon de patients, l'analyse des résultats sera plus robuste.

- **Les principaux aspects méthodologiques** ont été basés sur les études dual-point décrites dans la littérature : le délai (60 et 120 minutes), la mesure du SUVmax aux deux temps de l'examen, le calcul du deltaSUV et de l'index de rétention sont les paramètres les plus souvent décrits dans la littérature [63].

Concernant la relecture des 2P-TEP, une **fixation résiduelle relativement hétérogène** a pu être observée pour les examens en intérim ou fin de traitement, ce qui a soulevé des questions méthodologiques concernant les critères d'interprétation. L'hétérogénéité de captation de ces masses résiduelles pourrait être due à la présence d'un bruit de fond environnant qui pourrait gêner compte tenu de la faible intensité de la fixation résiduelle. Elle pourrait aussi être expliquée par l'hétérogénéité de composition cellulaire du tissu résiduel: en post-thérapeutique, on peut imaginer que le tissu peut être composé de CRS résiduelles, mais aussi de l'infiltrat polymorphe réactionnel résiduel que l'on observe lors du bilan initial et/ou d'un tissu inflammatoire réactionnel post-thérapeutique. Cette diversité de composition tissulaire pourrait jouer un rôle dans l'hétérogénéité de captation résiduelle. L'attitude la plus pessimiste a alors été choisie en cas de comportement divergent entre les différents foyers résiduels mesurés (seuls les foyers présentant une augmentation du SUVmax étaient retenus en cas de comportement divergent entre les foyers résiduels). Le choix de considérer par exemple uniquement le foyer présentant le SUVmax le plus intense à 60 minutes aurait pu être proposé et est bien entendu discutable.

L'utilisation du SUVmax pour l'analyse quantitative a été choisie car c'est le paramètre majoritairement décrit dans la littérature. Cependant, il faut garder à l'esprit que la mesure du SUVmax prend en compte uniquement la valeur du pixel la

plus élevée dans la région d'intérêt choisie. Cette mesure peut être altérée par la présence d'un bruit de fond hétérogène, surtout dans le cas de mesure de faibles valeurs de SUV, ce qui peut être retrouvé lors de l'analyse de captation résiduelle dans le LH. Des paramètres tels que le SUVmoyen dans une VOI de taille définie, ou le SUVpeak (SUV moyen sur un nombre de voxel fixe de 1mL) pourrait par exemple être proposée afin de diminuer cette catégorie de biais statistiques.

L'étude de la cinétique de captation de ces masses résiduelles hétérogènes pourrait être étayée par l'utilisation de l'imagerie paramétrique avec une analyse pixel à pixel de la cinétique de fixation du FDG. C'est par exemple la méthodologie utilisée par Necib et al., afin d'étudier les changements métaboliques tumoraux au cours des traitements par chimiothérapie de cancers colorectaux (78 lésions). Dans ce travail, la méthode d'imagerie paramétrique a montré sa fiabilité en retrouvant les mêmes résultats que l'évaluation standard par les critères RECIST [101]. Le projet d'implication de l'imagerie paramétrique fait également partie du cahier des charges de l'étude prospective complémentaire qui débute actuellement, notamment afin d'analyser de façon plus précise l'impact du caractère hétérogène des captations résiduelles.

Concernant le seuil choisi pour le deltaSUV et l'index de rétention, il pourrait probablement être encore modifié lorsque la taille de l'échantillon de patients sera plus importante. En effet, une variation très faible du SUVmax entre 60 et 120 minutes peut-elle être considérée comme statistiquement significative compte-tenu des erreurs statistiques de mesure du SUVmax qui sont généralement de l'ordre de +/-0,2 ? Une élévation du seuil pourrait éliminer des patients faussement positifs, comme on a pu l'observer en fin de traitement sur cette série préliminaire de

patients. On peut alors imaginer une sorte de tolérance avec un seuil faiblement positif, qui puisse inclure une augmentation aspécifique de la captation de FDG, de façon similaire au concept de MRU. On observe fréquemment dans la littérature un seuil un peu plus élevé que dans notre travail préliminaire, le plus souvent aux alentours de +10% pour l'index de rétention [78].

L'analyse des données a été réalisée à l'échelle des patients dans notre travail ; pour augmenter le nombre de données, on pourrait imaginer qu'une analyse par lésion aurait pu également être intéressante, et aurait peut-être permis un ajustement plus fin du seuil de l'IR, comme on peut le voir dans d'autres travaux de la littérature. Par exemple, l'équipe de Nakayama et al. a étudié la 2P-TEP sur 310 ganglions chez 84 patients ce qui a permis d'augmenter la robustesse de l'étude [99].

Enfin, en ce qui concerne la technique d'acquisition, l'analyse selon la méthode dual-point permet d'avoir une idée de la cinétique de captation du FDG dans les tissus. Cependant, cette technique de mesure ne donne une idée uniquement de deux points temporels du processus, et ne prend notamment pas en compte la phase initiale de la cinétique. On sous-estime probablement la composante vasculaire du phénomène de captation par cette méthode. Des techniques d'acquisition dynamiques, par exemple sur 30 ou 60 minutes pourraient également être un complément d'information afin de mieux étudier et comprendre ces phénomènes.

D/ Conclusion

La prise en charge du LH a connu des avancées majeures, avec depuis plusieurs années l'utilisation de projets thérapeutiques de plus en plus personnalisés et adaptés à chaque patient, permettant d'améliorer sensiblement le rapport toxicité/efficacité thérapeutique, notamment en introduisant progressivement la TEP-TDM au 18-FDG dans la stratégie thérapeutique. L'utilisation de la TEP-TDM a démontré depuis plusieurs années un intérêt certain lors du bilan initial, mais aussi lors du bilan de fin de traitement et intérim. Malgré l'ajustement des critères d'interprétation avec notamment la mise en place de l'échelle visuelle de Deauville, il existe encore un certain nombre de patients faussement positifs lors du bilan TEP-TDM intérim ou final, principalement à cause des captations résiduelles observées surtout en cas d'atteinte ganglionnaire initiale volumineuse. Depuis plusieurs années, la double acquisition TEP (dual-point, 2P-TEP) a été proposée dans diverses domaines afin de mieux différencier une captation de FDG d'origine maligne d'une étiologie bénigne. C'est sur ces données que nous avons décidé d'effectuer un travail préliminaire rétrospectif multicentrique, en évaluant la valeur diagnostique de la 2P-TEP chez les patients avec une atteinte ganglionnaire volumineuse du LH, afin de savoir si elle permettrait de mieux caractériser ces fixations résiduelles.

Nos résultats ont confirmé **qu'il existe une cinétique d'augmentation de captation du FDG dans le tissu tumoral du LH**, observée chez 100 % des patients lors du bilan initial.

Lors du bilan intérim et fin de traitement, les patients des groupes rechute/progression avaient un deltaSUV et un index de rétention significativement plus élevé que dans les groupes rémission, ce qui laisse suggérer qu'il existe probablement une cinétique de

captation différente entre le tissu tumoral résiduel et le tissu inflammatoire post-thérapeutique.

Nous avons également pu observer une **valeur prédictive positive satisfaisante** de la 2P-TEP, et même meilleure que celle du score de Deauville dans notre série, que ce soit lors du bilan intérim ou en fin de traitement (respectivement 66,7 % et 75 % pour la 2P-TEP et 60 % et 64,3 % pour le score de Deauville, en intérim et fin de traitement). Ces résultats montrent également que **les sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative ne sont pas altérés par la méthode 2P-TEP**, et sont mêmes améliorés comparativement au score de Deauville en ce qui concerne la sensibilité et la valeur prédictive négative lors du bilan intérim (respectivement Se = 100 %, Spé = 80 %, VPN = 100 % pour la 2P-TEP versus Se = 42,9 %, Spé = 85,7 %, VPN = 75 % pour Deauville en intérim, et Se = 90 %, Spé = 78,6 %, VPN = 91,7 % pour la 2P-TEP versus Se = 90 %, Spé = 64,3 %, VPN = 90 % pour Deauville en fin de traitement).

Les analyses statistiques ont également montré que les meilleurs seuils de positivité de l'IR étaient > 0 en intérim et > +3% en fin de traitement. Ces seuils préliminaires pourraient être encore modifiés et probablement élevés lorsque la taille de la population sera plus importante.

D'après les résultats préliminaires de notre travail, **la 2P-TEP pourrait donc être un outil complémentaire utile en cas de fixation résiduelle lors des bilans intérim et fin de traitement dans le LH, en améliorant la VPP de l'examen TEP-TDM**; ces résultats devront bien entendu être confirmés par une étude sur un plus grand échantillon de patients.

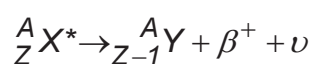
Nous pensons que ces données seraient particulièrement intéressantes pour la TEP-TDM en fin de traitement, en obtenant un meilleur pouvoir prédictif global grâce à la méthodologie 2P-TEP. En effet, la radiothérapie de consolidation en fin de traitement se fait de plus en plus rarement grâce à une meilleure valeur prédictive de la TEP-TDM en comparaison à la TDM. De plus, la thérapie de seconde ligne chez le LH est souvent administrée sur la base de la réponse au traitement évaluée par la TEP-TDM, et une biopsie de confirmation n'est effectuée que dans la moitié des cas. C'est devant toutes ces considérations que nous souhaitons la poursuite de ce travail.

Annexe : principes de la TEP au 18-FDG

L'imagerie métabolique permet d'étudier les modifications physiologiques ou biochimiques qui peuvent précéder ou accompagner les altérations anatomiques. Les atomes ou molécules caractéristiques d'une voie métabolique ou à même d'interagir avec une voie métabolique particulière peuvent être utilisés, ils sont appelés **vecteurs**. Le vecteur moléculaire est marqué par un **radio-isotope (marqueur)** et la molécule ainsi obtenue, appelée **radiotracer ou radiopharmaceutique** une fois les contrôles de radiopharmacie effectués, est administrée au patient. Les émetteurs de positons sont des isotopes radioactifs (carbone 11 [^{11}C], azote 13 [^{13}N], oxygène 15 [^{15}O], fluor 18 [^{18}F], gallium 68 [^{68}Ga], rubidium 82 [^{82}Rb]). Ils peuvent être incorporés aux molécules biologiques, sans altérer leurs propriétés. L'isotope le plus utilisé est le ^{18}F , qui a une période de 110 minutes.

La molécule le plus fréquemment utilisée en pratique clinique est le **fluorodéoxyglucose marqué au ^{18}F (^{18}F -FDG)** en raison de ses nombreuses indications. Ce radiopharmaceutique, analogue du glucose, apporte des réponses essentielles dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de maladies néoplasiques.

L'imagerie TEP utilise des radio-isotopes caractérisés par un excès de protons qui se désintègrent vers un état stable. Le proton excédentaire se transforme en neutron en émettant **un positon** (antiparticule associé à l'électron) et un neutrino suivant l'équation suivante :



Le positon émis dans l'organisme du patient parcourt dans les tissus une distance proportionnelle à son énergie. Sur ce trajet, il perd presque toute son énergie cinétique par interaction avec les électrons atomiques du milieu, essentiellement par ionisation et excitation. Quand son énergie cinétique est presque nulle, le positon interagit avec un électron du milieu et les deux particules se transforment en **deux photons de 511 keV émis dans des directions opposées** selon la loi de conservation de la quantité de mouvement. Cette réaction est appelée **annihilation** (Figure 3). La détection de ces deux photons de même énergie émis au même instant dans des directions opposées est appelée détection en coïncidence ; elle constitue la base de la formation de l'image TEP. L'information mesurée en

TEP provient donc du lieu d'annihilation et non de celui de l'émission β^+ .

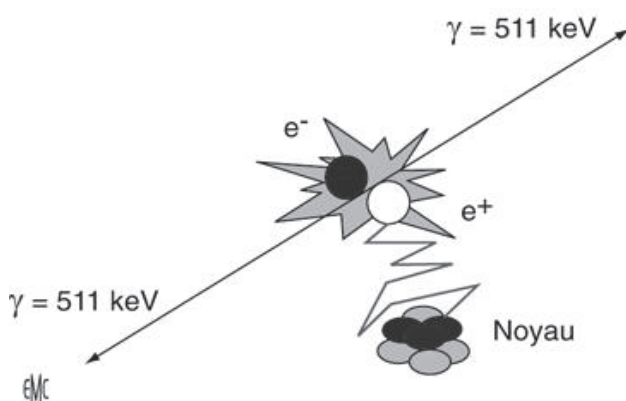


Figure 3 : Schéma représentant la désintégration β^+ suivie de la réaction d'annihilation.

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée ou presque de deux photons d'annihilation de 511 keV dans des directions opposées au moyen d'un cristal scintillateur. Elle est régie principalement par deux types d'interactions entre photons et matière, l'effet photoélectrique et l'effet Compton.

Les tomographes à émission de positons ont une organisation annulaire et sont composés d'un ensemble de détecteurs élémentaires permettant la détection des photons simultanément dans toutes les directions. Chaque détecteur élémentaire est composé de

cristaux scintillateurs couplés à des photomultiplicateurs. Les détecteurs élémentaires sont réunis deux à deux par un circuit de détection de coïncidence. Chaque ensemble de détecteurs ainsi appariés définit alors un volume élémentaire correspondant à une ligne de réponse (LDR) ou ligne de coïncidence. Chaque LDR est caractérisée par l'angle d'orientation de la LDR, et par la plus courte distance entre la LDR et le centre de l'anneau. Le circuit de coïncidence fonctionne de la manière suivante (Figure 4): un événement, couramment appelé coïncidence, est enregistré si et seulement si la détection d'un photon par un détecteur est suivie par la détection d'un photon par le détecteur opposé dans un intervalle de temps dit « fenêtre temporelle ». Une deuxième sélection des photons est effectuée en fonction de l'énergie de chaque photon incident qui doit être compatible avec la « fenêtre en énergie », c'est-à-dire l'énergie d'émission de 511 keV.

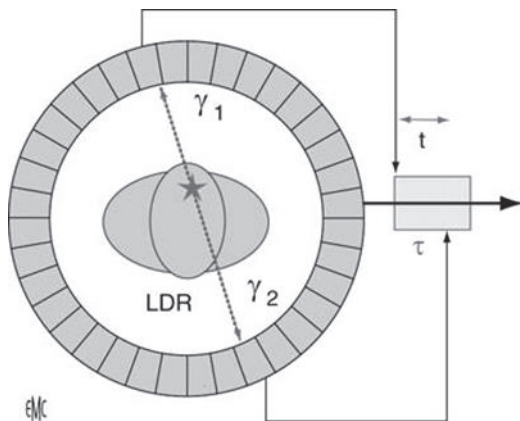


Figure 4 : Fonctionnement de la fenêtre en coïncidence : Δt représente la différence de temps d'arrivée des deux photons de 511 keV sur l'anneau détecteur. τ représente la fenêtre temporelle.

Le rôle de chaque détecteur élémentaire consiste à arrêter le rayonnement, à déterminer l'énergie du photon incident et le moment où il a été détecté. Le photon détecté interagit avec les électrons du cristal en leur cédant son énergie, soit en totalité par effet photoélectrique, soit en partie par effet Compton. En cascade, ces électrons du cristal vont à leur tour générer des phénomènes de scintillation dans le réseau cristallin. L'énergie lumineuse ainsi créée est proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal. Elle est ensuite dirigée vers la photocathode du tube photomultiplicateur au travers d'un guide de lumière.

Le rôle de la photocathode est de convertir l'énergie lumineuse en électrons. Ces derniers sont accélérés et focalisés sur la première dynode, où le nombre d'électrons est multiplié par le facteur d'émission secondaire. Ce processus de multiplication est identique pour les dynodes suivantes. Le signal en sortie du photomultiplicateur fournit une impulsion électrique mesurable, dont l'intégrale est proportionnelle à l'énergie du photon déposée dans le cristal. Les caractéristiques physiques du cristal scintillateur déterminent en grande partie la sensibilité et les possibilités de comptage du système TEP.

Le principe de l'acquisition TEP **temps de vol** repose sur la mesure de la différence des temps d'arrivée des photons sur les deux détecteurs opposés grâce à l'utilisation de nouveaux cristaux très rapides. À partir de la mesure de cette différence de temps, il est possible de déterminer le lieu de l'annihilation le long de la LDR qui joint les détecteurs élémentaires. L'information spatiale apportée par la mesure du temps de vol est exploitée par l'algorithme de reconstruction tomographique qui doit être adapté afin de prendre en compte cette information, et permet d'obtenir une amélioration de la qualité des images reconstruites, surtout pour les patients corpulents.

Mode d'acquisition et reconstruction tomographique : en TEP, les données acquises sont obtenues sous la forme de projections, à savoir sous la forme d'images de l'objet d'intérêt vues sous différentes incidences angulaires.

Les données enregistrées en TEP sont le nombre de coïncidences pour chaque LDR. La position de la LDR et le nombre de coïncidences associées sont enregistrés dans un sinogramme.

La reconstruction tomographique repose sur la théorie mathématique de la transformée de Radon. Plusieurs méthodes de reconstruction existent, principalement la **rétroprojection filtrée** (*filtered back projection*, FBP), qui était la méthode de reconstruction analytique utilisée au début, et qui est actuellement remplacée par la **reconstruction itérative**. L'algorithme de reconstruction itérative le plus répandu est l'algorithme *maximum likelihood expectation maximization* (ML-EM), qui n'introduit pas de valeurs négatives dans les images et pour lequel le nombre d'événements présents dans les projections est conservé dans les images reconstruites si l'on ne compense pas l'atténuation. De plus, les différents phénomènes physiques comme **la diffusion et l'atténuation** peuvent être modélisés et corrigés dans le processus itératif. En revanche, cet algorithme converge très lentement et amplifie le bruit de l'image reconstruite après chaque itération. L'algorithme *ordered subset expectation maximization* (OSEM) a été développé pour accélérer la convergence de ML-EM en regroupant les projections en sous-ensembles ; il présente quasiment les mêmes résultats que ML-EM pour un temps de calcul divisé par le nombre de sous-ensembles.

L'utilisation de la TDM pour la **correction de l'atténuation** est systématique depuis la disponibilité des systèmes hybrides sur le marché. L'atténuation est liée aux différentes interactions rayonnement-matière ayant lieu entre un faisceau de photons et le milieu de propagation. Le principe de la méthode consiste à segmenter la carte d'atténuation reconstruite issue de la TDM pour identifier trois catégories de tissus (tissus mous, os et poumons). On affecte ensuite un coefficient de conversion unique à chaque type de tissu.

La quantification en TEP : la connaissance précise de la quantité de traceur fixée par les différentes lésions ou organes doit permettre de fournir des indications quantitatives sur le

paramètre étudié. La quantification en TEP consiste à produire une mesure absolue ou relative de la concentration radioactive locale au sein d'un objet à partir d'une image.

L'obtention d'une quantification absolue, exprimée en Becquerel par unité de volume, requiert un étalonnage du tomographe, qui est généralement effectué au moyen de la mesure d'un objet test de forme cylindrique, dont la concentration radioactive est parfaitement connue.

En pratique clinique, il est plus simple d'utiliser le **calcul du SUV (Standardized Uptake Value)**, qui effectue une normalisation de la concentration radioactive qui tient compte de l'activité injectée et de la morphologie du patient, et qui est basé sur la fixation du radionucléide exprimée en Bq/ml, le volume de dilution supposée homogène du radiopharmaceutique dans le patient exprimé en millilitres et l'activité injectée au patient exprimée en Bq selon la formule suivante :

$$SUV = \frac{\textit{fixation}}{\textit{activité}_{\textit{patient}} / \textit{volume de dilution}_{\textit{patient}}}$$

Par simplification, le volume de dilution du traceur dans le patient est généralement remplacé par le poids du patient, en supposant une densité moyenne de 1 g/ml. Une valeur de dix signifie que cette fixation est dix fois supérieure à la dilution uniforme du traceur.

La mesure de la SUV d'une lésion permet de disposer d'une information quantitative qui peut être utilisée pour comparer l'intensité de la fixation par rapport à une population de patients ou évaluer la réponse thérapeutique. Elle est indépendante du radiopharmaceutique utilisé.

Il existe des limites à cette méthode de quantification : par exemple, l'hypothèse de dilution homogène dans le volume du patient (c'est-à-dire volume équivalent au poids) est une des limites à la validité de la SUV. Des alternatives à cette formulation de la SUV ont été proposées, dont celle basée sur l'utilisation de l'index de masse maigre (*lean body mass*) en lieu et place de la masse corporelle. Un autre facteur influençant la SUV dans le cas de l'utilisation de FDG est le taux de glucose dans le plasma au moment de l'injection. Plus la glycémie est élevée, moins les fixations de FDG sont élevées. La SUV peut être normalisée ou non en prenant en compte la glycémie, mais cette correction est peu utilisée en routine clinique.

Par défaut et en l'absence de précision particulière, les auteurs font souvent référence à la SUV maximale normalisée par le poids du patient et non corrigée de la glycémie.

La SUV est également dépendante de la méthode utilisée pour la mesurer. Elle peut être mesurée dans une région d'intérêt (ROI) comme une moyenne des différentes valeurs mesurées dans chaque voxel (SUV_{moy}) ou bien comme la valeur mesurée dans le voxel d'intensité maximale (**SUV_{max}**). L'utilisation de SUV_{moy} permet d'obtenir des estimées de SUV moins dépendantes du bruit présent dans les images qu'en utilisant la valeur maximale observée à la fixation. Cependant, la taille, la forme et le placement de la ROI ont une influence importante si la SUV est mesurée à l'aide d'une valeur moyenne. La ROI peut par exemple être tracée en suivant les contours morphologiques déterminés grâce à la TDM associée à la TEP.

Une autre limitation de la SUV pour l'évaluation de l'accumulation du FDG est sa dépendance au délai entre l'injection du radiopharmaceutique et la réalisation de l'examen. En effet, un délai est nécessaire pour atteindre un plateau de fixation d'une lésion lors d'un

examen. Il a par exemple été observé une augmentation de la SUV de 40 % dans une tumeur pulmonaire entre 30 et 60 minutes après injection [102]. De ce fait, pour être valide, l'utilisation de la SUV pour comparer l'intensité d'une fixation par rapport à une population de patients ou évaluer la réponse thérapeutique d'un patient doit s'appuyer sur un protocole de réalisation des examens bien déterminé, qui garantit des conditions physiologiques et d'acquisitions constantes.

À ces phénomènes s'ajoutent pour les structures de taille inférieure à trois fois la résolution spatiale une sous-estimation systématique des SUV due à l'effet de volume partiel [103]. Ces biais sont difficilement prévisibles, car ils dépendent de la taille et de la géométrie de la structure, des tissus environnants et de la résolution spatiale dans les images reconstruites.

Le dernier problème affectant la mesure de la SUV sont les mouvements, notamment les mouvements respiratoires qui entraînent une sous-estimation de la SUV [104]. Les techniques de prise en compte du mouvement respiratoire, par synchronisation des acquisitions TEP à la respiration, ou par utilisation d'un modèle de mouvement respiratoire intégré à la reconstruction des images [105], permettent de réduire cet effet.

La SUV reste néanmoins un index utile si l'on en connaît les limites, et utilisé en routine clinique de manière répandue.

Table des abréviations

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vincristine, dacarbazine
BEACOPP : bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone
BOM : biopsie ostéo-médullaire
CRS : cellule de Reed-Sternberg
CSP : cellules souches périphériques
EBV : Epstein-Barr virus
EORTC : Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer
FBP : filtered back projection (rétro-projection filtrée)
FDG : fluoro-désoxy-glucose
GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
GHSG : German Hodgkin Lymphoma Study Group (Groupe Allemand pour l'Etude du Lymphome de Hodgkin)
GLUT: transporteur cellulaire du glucose
Gy: gray
IFRT: involved-field radiotherapy
IHP: International Harmonization Project
IL : interleukine
IPS : score pronostique international
IRM : imagerie par résonance magnétique
IVS : International Validation Study (Etude de Validation Internationale)
keV : kilo-électron-volt
LDR : ligne de réponse
LH : lymphome de Hodgkin
LNH : lymphome non-hodgkinien
LMNH : lymphome malin non-hodgkinien
min : minutes
MRU : minimal residual uptake (fixation minimale résiduelle)
OS : overall survival (survie globale)
PFS : progression-free survival (survie sans progression)
RI : index de rétention
ROI : region of interest (région d'intérêt)
Se : sensibilité
Spé : spécificité
SUV : standardized uptake value
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positons
VEBEP : vincristine, épirubicine, cyclophosphamide, étoposide et prednisone
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive
2P-TEP : tomographie par émission de positons avec double acquisition (dual point)
¹⁸F : Fluor 18

Références bibliographiques

1. Hutchings, M. and L. Specht, *PET/CT in the management of haematological malignancies*. Eur J Haematol, 2008. **80**(5): p. 369-80.
2. Gallamini, A. and L. Kostakoglu, *Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials?* Blood, 2012. **120**(25): p. 4913-20.
3. Fermé, C. and O. Reman, *Lymphome de Hodgkin de l'adulte*. EMC - Hématologie, 2004. **1**(4): p. 115-134.
4. Remontet, L., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2003. **51**(1 Pt 1): p. 3-30.
5. Mack, T.M., et al., *Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease*. N Engl J Med, 1995. **332**(7): p. 413-8.
6. Niedobitek, G., et al., *Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis*. Blood, 1997. **90**(4): p. 1664-72.
7. Thariat, J., et al., *Cerebellar relapse of Hodgkin lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2009. **50**(4): p. 659-62.
8. Peyrade, F., et al., *[Rectal Hodgkin's disease in a patient with HIV infection]*. Presse Med, 1993. **22**(37): p. 1883.
9. Meyer, R.M., *EBV DNA: a Hodgkin lymphoma biomarker?* Blood, 2013. **121**(18): p. 3541-2.
10. Kwee, T.C., R.M. Kwee, and R.A. Nievelstein, *Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review*. Blood, 2008. **111**(2): p. 504-16.
11. El-Galaly, T.C., et al., *Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma*. J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4508-14.
12. Muzahir, S., et al., *Clinical utility of (1)(8)F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma*. Br J Radiol, 2012. **85**(1016): p. e490-6.
13. Lister, T.A., et al., *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. J Clin Oncol, 1989. **7**(11): p. 1630-6.
14. Tubiana, M., et al., *Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987*. Blood, 1989. **73**(1): p. 47-56.

15. Martis, N. and N. Mounier, *Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review*. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012. **7**(3): p. 228-34.
16. Mounier, N., M. Spina, and J.P. Spano, *Hodgkin lymphoma in HIV positive patients*. *Curr HIV Res*, 2010. **8**(2): p. 141-6.
17. Casasnovas, R.O., et al., *Plasma cytokine and soluble receptor signature predicts outcome of patients with classical Hodgkin's lymphoma: a study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(13): p. 1732-40.
18. Hasenclever, D. and V. Diehl, *A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(21): p. 1506-14.
19. Gallamini, A., et al., *The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease*. *Haematologica*, 2006. **91**(4): p. 475-81.
20. Sieber, M., A. Engert, and V. Diehl, *Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group*. *Ann Oncol*, 2000. **11 Suppl 1**: p. 81-5.
21. Engert, A., et al., *Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSg HD9 study*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(27): p. 4548-54.
22. Pommier, P., et al., *Impact of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography on treatment strategy and radiotherapy planning for stage I-II Hodgkin disease: a prospective multicenter study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. **79**(3): p. 823-8.
23. Armitage, J.O., *Early-stage Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(7): p. 653-62.
24. Ferme, C., et al., *Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(19): p. 1916-27.
25. Mounier, N. and C. Ferme, *[Particularities of Hodgkin's lymphoma]*. *Rev Prat*, 2010. **60**(1): p. 75-9.
26. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 579-86.
27. M. Soret, G.B., E. Gontier, H. Foehrenbach, *Principe et technique de la tomographie d'émission de positons couplée à la tomodensitométrie*. . EMC - Radiologie et Imagerie Médicale : Principes et techniques - Radioprotection, 2010(35-310-A-10): p. 1-22.
28. Baba, S., et al., *Impact of FDG-PET/CT in the management of lymphoma*. *Ann Nucl Med*, 2011. **25**(10): p. 701-16.

29. Papajík, T., et al., *Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma*. European journal of haematology, 2011. **86**(1): p. 32-37.
30. Ngeow, J.Y., et al., *High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma*. Ann Oncol, 2009. **20**(9): p. 1543-7.
31. Munker, R., et al., *Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease*. Ann Oncol, 2004. **15**(11): p. 1699-704.
32. Rigacci, L., et al., *Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi*. Ann Hematol, 2007. **86**(12): p. 897-903.
33. Cheson, B.D., *Role of functional imaging in the management of lymphoma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(14): p. 1844-54.
34. Kent, D.M. and R.A. Hayward, *Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification*. JAMA, 2007. **298**(10): p. 1209-12.
35. Guignard, R., et al., *PET scan integration in lymphoma management*. International Journal of Hematologic Oncology, 2013. **2**(2): p. 121-135.
36. Engert, A., et al., *Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 2010. **363**(7): p. 640-52.
37. Hutchings, M., et al., *FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma*. Blood, 2006. **107**(1): p. 52-9.
38. Hutchings, M., et al., *Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma*. Annals of Oncology, 2005. **16**(7): p. 1160-1168.
39. Sher, D.J., et al., *Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy*. Ann Oncol, 2009. **20**(11): p. 1848-53.
40. Radford J, O.d.M., Barrington S, Qian W, Popova B, Pettengl R *Results of the 3rd planned interim analysis of the UK NCRI RAPID Trial (Involved field radiotherapy versus no further treatment) in patients with clinical stage IA/IIA Hodgkin Lymphoma and a "negative" 18FDG-PET scan after 3 cycles of ABVD*. Third international workshop on interim-PET in lymphoma, 2011.
41. Gallamini, A., et al., *Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage*

- Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study*. Journal of Clinical Oncology, 2007. **25**(24): p. 3746-3752.
42. Gallamini, A. and M. O'Doherty, *Report of satellite workshop on interim-PET in Hodgkin lymphoma: 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne, 23 October 2010*. Leuk Lymphoma, 2011. **52**(4): p. 583-6.
 43. Gallamini A, T.C., Patti C, Gianni A, Bolis S, Trentin L, *Multicentre Clinical Study with early treatment intensification in high-risk Hodgkin Lymphoma (HL) patients with a positive FDG-PET scan after two ABVD courses – GITIL HD0607 study*. Third international workshop on interim-PET in lymphoma, 2011.
 44. Meignan, M., et al., *Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma*. Leuk Lymphoma, 2009. **50**(8): p. 1257-60.
 45. Terasawa, T., et al., *18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review*. J Nucl Med, 2008. **49**(1): p. 13-21.
 46. Juweid, M.E., et al., *Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 571-8.
 47. Cerci, J.J., et al., *Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy*. J Clin Oncol, 2010. **28**(8): p. 1415-21.
 48. Zijlstra, J.M., et al., *18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 522-9.
 49. Engert, A., et al., *Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial*. The Lancet, 2012. **379**(9828): p. 1791-1799.
 50. Magagnoli M, M.K., Balzarotti M et al. , *Dimension of Residual CT Scan Mass in Hodgkin's Lymphoma (HL) Is a Negative Prognostic Factor in Patients with PET Negative After Chemo+/- Radiotherapy*. 53rd annual meeting of the American Society of Hematology, 2011.
 51. Barnes, J.A., et al., *End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma*. Annals of Oncology, 2011. **22**(4): p. 910-915.
 52. Sher, D.J., et al., *Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy*. Annals of Oncology, 2009. **20**(11): p. 1848-1853.

53. Furth, C., et al., *Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial.* J Clin Oncol, 2009. **27**(26): p. 4385-91.
54. Lopci, E., et al., *Postchemotherapy PET evaluation correlates with patient outcome in paediatric Hodgkin's disease.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2011. **38**(9): p. 1620-1627.
55. Cheson, B.D., et al., *Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group.* J Clin Oncol, 1999. **17**(4): p. 1244.
56. Barrington, S.F., et al., *Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(10): p. 1824-33.
57. Meignan, M., et al., *Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus.* Leuk Lymphoma, 2012. **53**(10): p. 1876-81.
58. Gallamini, A., et al., *Interim positron emission tomography scan in Hodgkin lymphoma: definitions, interpretation rules, and clinical validation.* Leuk Lymphoma, 2009. **50**(11): p. 1761-4.
59. Meignan, M., et al., *Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010.* Leuk Lymphoma, 2010. **51**(12): p. 2171-80.
60. Biggi, A., et al., *International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers.* J Nucl Med, 2013.
61. Itti, E., et al., *An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013.
62. Hillner, B.E., et al., *Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry.* J Nucl Med, 2008. **49**(12): p. 1928-35.
63. Schillaci, O., *Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity.* Semin Nucl Med, 2012. **42**(4): p. 267-80.
64. Pauwels, E.K., et al., *FDG accumulation and tumor biology.* Nucl Med Biol, 1998. **25**(4): p. 317-22.

65. Zhuang, H., et al., *Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes*. J Nucl Med, 2001. **42**(9): p. 1412-7.
66. Love, C., et al., *FDG PET of infection and inflammation*. Radiographics, 2005. **25**(5): p. 1357-68.
67. Schillaci, O., *Hybrid imaging systems in the diagnosis of osteomyelitis and prosthetic joint infection*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **53**(1): p. 95-104.
68. Yamada, S., et al., *High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue*. J Nucl Med, 1995. **36**(7): p. 1301-6.
69. Metser, U. and E. Even-Sapir, *Increased (18)F-fluorodeoxyglucose uptake in benign, nonphysiologic lesions found on whole-body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT): accumulated data from four years of experience with PET/CT*. Semin Nucl Med, 2007. **37**(3): p. 206-22.
70. Bensimhon, L., et al., *Whole body [(18) F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(6): p. 836-44.
71. Kubota, K., et al., *Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection*. Eur J Nucl Med, 2001. **28**(6): p. 696-703.
72. Higashi, T., et al., *Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer*. J Nucl Med, 2002. **43**(2): p. 173-80.
73. Fischman, A.J. and N.M. Alpert, *FDG-PET in oncology: there's more to it than looking at pictures*. J Nucl Med, 1993. **34**(1): p. 6-11.
74. Hamberg, L.M., et al., *The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification?* J Nucl Med, 1994. **35**(8): p. 1308-12.
75. Lodge, M.A., et al., *A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses*. Eur J Nucl Med, 1999. **26**(1): p. 22-30.
76. Boerner, A.R., et al., *Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer*. Eur J Nucl Med, 1999. **26**(3): p. 226-30.
77. Hustinx, R., et al., *Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck*. Eur J Nucl Med, 1999. **26**(10): p. 1345-8.
78. Matthies, A., et al., *Dual time point 18F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules*. J Nucl Med, 2002. **43**(7): p. 871-5.

79. Alkhalwaleh, K., et al., *Impact of dual-time-point (18)F-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(2): p. 246-52.
80. Schillaci, O., et al., *Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients*. Radiol Med, 2009. **114**(6): p. 890-906.
81. Chen, C.J., et al., *Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(2): p. 475-9.
82. Barger, R.L., Jr. and K.R. Nandalur, *Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis*. Acad Radiol, 2012. **19**(2): p. 153-8.
83. Zhang, L., et al., *Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis*. Acta Radiol, 2013.
84. Uesaka, D., et al., *Evaluation of dual-time-point 18F-FDG PET for staging in patients with lung cancer*. J Nucl Med, 2008. **49**(10): p. 1606-12.
85. Shinya, T., et al., *Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation of intrathoracic lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer*. Clin Nucl Med, 2009. **34**(4): p. 216-21.
86. Kim, S.J., et al., *Limited predictive value of dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation of pathologic N1 status in NSCLC patients*. Clin Nucl Med, 2011. **36**(6): p. 434-9.
87. Houseni, M., et al., *Prognostic implication of dual-phase PET in adenocarcinoma of the lung*. J Nucl Med, 2010. **51**(4): p. 535-42.
88. Kumar, R., et al., *Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET*. J Nucl Med, 2005. **46**(11): p. 1819-24.
89. Mavi, A., et al., *Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes*. J Nucl Med, 2006. **47**(9): p. 1440-6.
90. Choi, W.H., et al., *The value of dual-time-point 18F-FDG PET/CT for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients*. Br J Radiol, 2011. **84**(1003): p. 593-9.
91. Costantini, D.L., et al., *Dual-time-point FDG PET/CT for the evaluation of pediatric tumors*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(2): p. 408-13.
92. Kim, S.J., et al., *Limited diagnostic and predictive values of dual-time-point 18F FDG PET/CT for differentiation of incidentally detected thyroid nodules*. Ann Nucl Med, 2011. **25**(5): p. 347-53.
93. Abgral, R., et al., *Prognostic value of dual-time-point 18F-FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Nucl Med Commun, 2013. **34**(6): p. 551-6.

94. Esen Akkas, B., et al., *FDG uptake in brown adipose tissue-a brief report on brown fat with FDG uptake mechanisms and quantitative analysis using dual-time-point FDG PET/CT*. Rev Esp Med Nucl, 2011. **30**(1): p. 14-8.
95. Toriihara, A., et al., *Normal variants of bowel FDG uptake in dual-time-point PET/CT imaging*. Ann Nucl Med, 2011. **25**(3): p. 173-8.
96. Sathekge, M.M., et al., *Dual time-point FDG PET-CT for differentiating benign from malignant solitary pulmonary nodules in a TB endemic area*. S Afr Med J, 2010. **100**(9): p. 598-601.
97. Umeda, Y., et al., *Prognostic value of dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with pulmonary sarcoidosis*. Respirology, 2011. **16**(4): p. 713-20.
98. Shinya, T., et al., *Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation in patients with malignant lymphoma*. Ann Nucl Med, 2012. **26**(8): p. 616-21.
99. Nakayama, M., et al., *Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions*. Ann Nucl Med, 2013. **27**(2): p. 163-9.
100. Gawande, R.S., et al., *Differentiation of normal thymus from anterior mediastinal lymphoma and lymphoma recurrence at pediatric PET/CT*. Radiology, 2012. **262**(2): p. 613-22.
101. Necib, H., et al., *Detection and characterization of tumor changes in 18F-FDG PET patient monitoring using parametric imaging*. J Nucl Med, 2011. **52**(3): p. 354-61.
102. Keyes, J.W., Jr., *SUV: standard uptake or silly useless value?* J Nucl Med, 1995. **36**(10): p. 1836-9.
103. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. J Nucl Med, 2007. **48**(6): p. 932-45.
104. Nehmeh, S.A. and Y.E. Erdi, *Respiratory motion in positron emission tomography/computed tomography: a review*. Semin Nucl Med, 2008. **38**(3): p. 167-76.
105. Reyes, M., et al., *Model-based respiratory motion compensation for emission tomography image reconstruction*. Phys Med Biol, 2007. **52**(12): p. 3579-600.

Résumé

Introduction: L'objectif de ce travail est d'évaluer les performances diagnostiques d'une double acquisition TEP (2P-TEP) lors de l'évaluation thérapeutique par TEP-TDM au 18-FDG du lymphome de Hodgkin (LH), afin d'apprécier si celle-ci permettrait de mieux différencier une fixation résiduelle tumorale versus inflammatoire.

Matériel et Méthodes: 47 patients atteints de LH (atteinte ganglionnaire volumineuse $\geq 2,5$ cm) ont été inclus dans cette étude préliminaire rétrospective multicentrique. 15 patients ont eu une 2P-TEP avant traitement, 21 en intérim et 24 en fin de traitement, consistant en une double acquisition TEP-TDM 60 et 120 minutes après une injection standard de 18-FDG. Une analyse quantitative (calcul du deltaSUV et de l'index de rétention) et visuelle (échelle de Deauville) ont été réalisés. Les critères de référence étaient le suivi des patients et/ou la biopsie de la masse (19 patients).

Résultats: Lors du bilan initial, une ascension du SUVmax entre 60 et 120 minutes était confirmée chez 100 % des patients. Le deltaSUV et l'index de rétention étaient significativement plus élevés dans les groupes rechute/progression que dans les groupes rémission en intérim ($p = 0,01$ et $p = 0,01$) et fin de traitement ($p = 0,003$ et $p = 0,02$). La VPP était meilleure pour la 2P-TEP que pour l'échelle de Deauville en intérim (66,7 vs 60 %) et fin de traitement (75 vs 64,3 %), avec des valeurs prédictive négative, sensibilité et spécificité conservées (respectivement 100, 100 et 80 % en intérim, et 91,7, 90 et 78,6 % en fin de traitement).

Conclusion: D'après ces résultats préliminaires, la 2P-TEP pourrait être un complément utile pour mieux caractériser une fixation résiduelle lors des bilans intérim et fin de traitement dans le LH, à confirmer sur une plus large population.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant
l'effigie d'Hippocrate,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans
l'Exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-
dessus de mon travail.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.