



HAL
open science

TEP/IRM et myélome multiple: détermination du protocole optimal d'imagerie hybride et fonctionnelle en TEP/IRM au 18F-FDG pour détecter et évaluer l'atteinte osseuse initiale des patients présentant une gammopathie monoclonale

Robert Edward Burns

► **To cite this version:**

Robert Edward Burns. TEP/IRM et myélome multiple: détermination du protocole optimal d'imagerie hybride et fonctionnelle en TEP/IRM au 18F-FDG pour détecter et évaluer l'atteinte osseuse initiale des patients présentant une gammopathie monoclonale. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03637708

HAL Id: dumas-03637708

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03637708>

Submitted on 11 Apr 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 121

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 09 octobre 2020

Par

Robert Edward BURNS

TEP/IRM et myélome multiple : Détermination du protocole optimal d'imagerie hybride et fonctionnelle en TEP/IRM au 18F-FDG pour détecter et évaluer l'atteinte osseuse initiale des patients présentant une gammopathie monoclonale

Dirigée par M. le Docteur Sébastien Mule

JURY

M. le Professeur Alain Luciani

Président

M. le Professeur Emmanuel Itti

Membre du jury

M. le Docteur Karim Belhadj

Membre du jury

M. le Docteur Sébastien Mule

Directeur

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je remercie le Dr Sébastien Mulé, en tant que directeur de thèse, pour m'avoir guidé dans mon travail, pour avoir participé activement à l'ensemble des étapes de ce travail et m'avoir aidé à trouver des solutions pour avancer.

Je souhaite aussi remercier :

Le Pr Alain Luciani, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, et pour le temps qu'il m'a consacré, pour son aide, ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction de la thèse.

Le Pr Emmanuel Itti, pour avoir participé au recueil de données, pour ses conseils précieux et pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Le Dr Karim Belhadj pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

Le Dr Mojdeh Tofighi pour avoir participé au recueil de données.

Le Pr Alain Rahmouni pour avoir participé à l'encadrement de ce travail et m'avoir fait découvrir avec un grand enthousiasme l'imagerie du myélome multiple et l'imagerie corps entier en IRM et TEP/IRM en général.

Pierre Zerbib pour avoir participé au recueil de données et son aide précieux sur des points techniques.

Mes maîtres d'internat, pour m'avoir transmis leur savoir et leur passion : Pr Jean-Luc Drapé, Pr Antoine Feydy, Dr Raphaël Campagna, Dr Henri Guerini, Dr Fabrice Thevenin, Dr Stéphane Charlons, Dr Wassef Khaled, Pr Olivier Lucidarme, Pr Raphaële Renard-Penna, Dr Sophie Egels, Dr Yasmina Badachi, Dr Jean-Paul Akakpo, Dr Malek Ezziane, Dr Julie Benzimra, Dr Jean Louis Brasseur, Pr Valérie Bousson, Pr Jean-Denis Laredo, Dr Marc Wybier, Dr Valérie Chicheportiche, Dr Elodie Sibileau, Dr Idan Genah, Dr Jean-Michel Sverzut, Pr Nicolas Sellier, Pr Olivier Seror, Dr Amrane Hayette, Dr Emmanuelle Coderc, Dr Frédéric Pigneur, Dr Laurence Baranes, Dr Marjan Djabbari, Dr Alain Kulski, Dr Haytham Derbel, Dr Vania Tacher, Dr François Legou, Pr Catherine Adamsbaum, Pr Stéphanie Franchi-Abella, Dr Daniele Pariente, Pr Marie-Pierre Revel, Pr Paul Legmann, Pr Fernando Pico.

Mes chefs de clinique, qui ont marqué mon internat : Dr Emilie Aleprin, Dr Charlotte Martin-Peltier, Dr Fadila Mihoubi Bouvier, Dr Sarah Montagne, Dr Stéphanie Bourrelier, Dr Sylvain Viltard, Dr Anna Luzurier, Dr David Zeitoun, Dr Lockman Taihi, Dr Sylvain Guinebert, Dr Emilie Desportes, Dr Olivier Sutter, Dr Emad Lotfalizadeh, Dr Manuel Vitellius, Dr Armonie Deviller, Dr Souhail Bennani ; Dr Hasmik Koulakian, Dr Gaël Freche, Dr Moncef Ben Arfi, Dr Guillaume Chasagnon.

Marc Hilmi, Mario Gohsn et Mickael Tordjman pour m'avoir aidé à trouver des solutions pour avancer et améliorer ce travail.

Fanny Kalifa pour avoir eu la gentillesse de réaliser une relecture de ma thèse.

Mes parents, Robert et Rhonda, et mes frères et sœurs, Naomi, Daniel, Andrew, Rebecca, et Patrick pour leur soutien et leurs encouragements.

Je remercie tout spécialement ma fiancée, Laurette Kalifa que j'aime tant, pour son amour inconditionnel et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE8

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1.1 | Introduction | 8 |
| 1.1.1 | Les gammopathies monoclonales | 8 |
| 1.1.2 | Prévalence et incidence | 8 |
| 1.1.3 | Diagnostic de MM | 9 |
| 1.2 | La place de l'imagerie dans les gammopathies monoclonales | 11 |
| 1.2.1 | Evaluation de l'atteinte osseuse et extra-osseuse | 11 |
| 1.2.2 | L'évaluation de la réponse thérapeutique | 11 |
| 1.3 | L'imagerie corps entier | 13 |
| 1.3.1 | Les radiographies standards | 14 |
| 1.3.2 | La scintigraphie osseuse..... | 14 |
| 1.3.3 | Le scanner | 14 |
| 1.3.4 | L'imagerie métabolique ¹⁸ F-FDG | 15 |
| 1.3.5 | L'IRM corps entier | 15 |
| 1.3.6 | La ¹⁸ F-FDG TEP/IRM..... | 17 |
| 1.4 | Stratégies d'utilisation de l'imagerie au cours des gammopathies monoclonales..... | 19 |
| 1.5 | Recommandation sur les stratégies diagnostiques en fonction des différents stades de la maladie selon l'IMWG (12) | 20 |
| 1.5.1 | GMSI..... | 20 |
| 1.5.2 | Plasmocytome solitaire | 22 |
| 1.5.3 | MM indolent | 23 |
| 1.5.4 | Le bilan initial du MM | 25 |
| 1.5.5 | Le suivi thérapeutique du MM..... | 27 |
| 1.6 | Interprétation des examens corps entier des patients avec une gammopathie monoclonale..... | 27 |
| 1.6.1 | Evaluation de l'atteinte osseuse infiltrative et de sa sévérité | 27 |
| 1.6.2 | Détection et cartographie des lésions focales osseuses et extra-osseuses | 35 |
| 1.6.3 | L'évaluation de la réponse thérapeutique | 39 |
| 1.6.4 | Recherche et évaluation des complications associées au gammopathies monoclonales | 45 |
| 1.7 | Rédaction du compte rendu | 45 |

DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE CLINIQUE.....47

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1.8 | L'Introduction | 47 |
| 1.9 | Patients et méthodes : | 48 |
| 1.9.1 | Patients | 49 |
| 1.9.2 | Paramètres cliniques et biologiques | 49 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1.9.3 | Le protocole d'acquisition utilisé en ¹⁸ F-FDG-TEP/IRM | 50 |
| 1.9.4 | Les protocoles d'imagerie corps entier étudiés | 52 |
| 1.9.5 | L'évaluation des lésions focales | 53 |
| 1.9.6 | Évaluation de l'infiltration médullaire diffuse..... | 54 |
| 1.9.7 | La norme de référence | 55 |
| 1.9.8 | Analyse statistique | 56 |
| 1.10 | Résultats | 57 |
| 1.10.1 | Caractéristiques démographiques des patients | 57 |
| 1.10.2 | Évaluation des lésions focales | 59 |
| 1.10.3 | Évaluation de l'infiltration médullaire diffuse | 63 |
| 1.11 | Discussion | 67 |
| 3 | CONCLUSION | 70 |
| 4 | BIBLIOGRAPHIE | 72 |
| 5 | ANNEXE 1 | 80 |

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Algorithme d'imagerie des patients suspects de MGUS non IgM selon l'IMWG (12)..... | 21 |
| Figure 2 : Algorithme d'imagerie des patients avec un plasmocytome solitaire selon l'IMWG (12). | 22 |
| Figure 3 : Algorithme d'imagerie des patients suspect de MM indolent selon l'IMWG (12)..... | 24 |
| Figure 4 : Algorithme d'imagerie du bilan initial des patients avec un MM selon l'IMWG (12)..... | 26 |
| Figure 5 : Infiltration médullaire en TDM..... | 28 |
| Figure 6 : Infiltration médullaire en ¹⁸ F-FDG-TEP | 29 |
| Figure 7 : Infiltration médullaire sur les séquences morphologiques en IRM-CE..... | 31 |
| Figure 8 : Infiltration médullaire en DWI-CE | 32 |
| Figure 9 : Les types de courbes de rehaussement de la moelle osseuse en DCE-CE, inspiré de Dutoit et al (34)..... | 34 |
| Figure 10 : Infiltration médullaire en DCE-CE | 36 |
| Figure 11 : Aspects des lésions focales en TEP/IRM et TDM | 39 |
| Figure 12 : Aspect de réponse après traitement systémique d'un MM avec une atteinte osseuse diffuse et focale en ¹⁸ F-FDG-TEP/IRM..... | 41 |
| Figure 13 : Exemple de compte rendu type de ¹⁸ F-FDG-TEP/IRM..... | 46 |
| Figure 14 : Illustration des images obtenues avec le protocole de 18F-FDG-TEP/IRM utilisé pour l'étude. | 52 |
| Figure 15 : Aspects des lésions focales sur les images obtenues en ¹⁸ F-FDG-TEP/IRM | 54 |
| Figure 16 : Les performances diagnostiques des combinaisons de séquences pour détecter une atteinte osseuse focale..... | 60 |
| Figure 17 : Courbes ROC de chaque séquence individuelle..... | 64 |
| Figure 18 : Les performances diagnostiques de chaque combinaison de séquence pour détecter une infiltration médullaire diffuse. | 66 |
| | |
| Tableau 1 : critères de réponse selon l'IMWG (14). | 12 |
| Tableau 2 : Evaluation de la réponse thérapeutique en IRM selon MY-RADS. | 44 |
| Tableau 3 : Paramètres d'acquisitions de la TEP/IRM corps entier. | 51 |
| Tableau 4 Caractéristiques démographiques des patients. | 58 |
| Tableau 5 Nombre total de lésions focales détectées, de vrais positifs, de faux positifs, et faux négatifs pour chaque combinaison de séquences..... | 59 |
| Tableau 6 : Les différences de stadifications entre les combinaisons de séquences et la norme de référence..... | 62 |

ABREVIATIONS

- 18 Fluor-Fluorodésoxyglucose : ^{18}F -FDG

-3DT1-TEP: Fusion hybride entre les images 3D-T1-MRAC-DIXON et ^{18}F -FDG-TEP

-ADC: (Apparent Diffusion Coefficient) Coefficient Apparent de Diffusion

-ASC: Aire Sous la Courbe

-CE: Corps Entier

-DCE-CE: (Dynamic Contrast Enhancement) IRM de perfusion dynamique volumique isotropique du corps entier

-DCE-TEP/IRM-CE: la combinaison des séquences DCE-CE et TEP/IRM-CE

- DWI-CE: (Diffusion Weighted Images) images en pondération diffusion corps entier

GMSI: Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée

-IMWG: (International Multiple Myeloma Working Group) le groupe de travail international sur le myélome multiple

-IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

-IRM-CE: la combinaison des séquences en pondération T1, T2 DIXON eau, et diffusion corps entier

-MM: MM

-MS: Malade Stable

-MRAC: (MR based attenuation correction) Correction d'atténuation basée sur les images IRM

- MY-RADS: "Myeloma Response Assessment and Diagnosis System"

-P: Progression de la maladie

-T1T2eau: la combinaison des séquences en pondération T1,et T2DIXON eau

-TBRP: Très Bonne Réponse Partielle

-TDM: Tomodensitométrie

-TE: temps d'Echo

-TEP: Tomographie par Emission de Positons :

-TEP/IRM-CE: la combinaison de l'IRM-CE et les images 3DT1-TEP

-TR: Temps de Répétition

- RC: Réponse Complète

-RCs: Réponse Complète stringente

- RP: Réponse Partielle

- RM: Réponse Minimale

Première partie : Revue de la littérature

1.1 Introduction

1.1.1 Les gammopathies monoclonales

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire, produisant une protéine monoclonale détectable dans le sang et/ou les urines (1). Elle est quasiment toujours précédée par un stade pré-cancéreux asymptomatique appelé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) (2–4). Les GMSI sont présents chez 3 à 4% de la population de plus de 50ans (5) et peuvent évoluer vers une maladie de Waldenström ou un MM selon le type d'immunoglobuline produit. Les GMSI avec une immunoglobuline non IgM évoluent plus fréquemment en MMs et les GMSI avec une immunoglobuline IgM évoluent plutôt en maladie de Waldenström (6). La progression des GMSI en MM est d'environ 1% par an (6). Le MM indolent est un stade clinique intermédiaire asymptomatique avec un risque d'évolution vers un MM d'environ 10% par an les 5 premières années, de 3% par an les années suivantes, puis qui rejoint le risque de progression des GMSI de 1% par an pour les 10 années suivantes (6,7). Les différences entre les patients atteints de MM indolent et GMSI sont le seuil de protéine monoclonale sanguine et un pourcentage de plasmocyte médullaire plus élevés (2).

1.1.2 Prévalence et incidence

Le MM est la deuxième hémopathie maligne en terme de fréquence après les lymphomes (1). En France, environ 5000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année (1). Cependant, le MM est deux fois plus fréquent chez les Africains et les Américains d'origine africaine que chez les Caucasiens (8), alors que les asiatiques ont des incidences faibles.

Il existe une discrète prédominance masculine avec un ratio homme-femme autour de 1,1.

L'âge médian au diagnostic est d'environ 70 ans et deux tiers des patients sont âgés de plus de 65 ans au diagnostic. La survenue d'un MM chez des adolescents et de jeunes adultes est exceptionnel (1).

Le MM est incurable mais devient une maladie chronique avec de multiples possibilités de lignes thérapeutiques (8).

1.1.3 Diagnostic de MM

En 2014, le groupe de travail international sur le MM (« International Multiple Myeloma Working Group » (IMWG)) (2) a défini les différentes présentations des gammopathies monoclonales et leurs critères diagnostiques.

Le diagnostic de MM est basé sur l'immunofixation des protéines sériques et urinaires et un prélèvement médullaire qui peut être réalisé par un myélogramme ou une biopsie ostéo-médullaire. Le diagnostic de MM requiert l'association de la mise en évidence d'une infiltration médullaire de plus de 10% de plasmocytes dystrophiques ou d'un plasmocytome osseux ou extra osseux prouvé par une biopsie et d'une atteinte d'organe cible.

L'atteinte d'organe cible est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hypercalcémie : calcémie supérieure à 2,75 mmol/l (>110 mg/l) ou plus de 0,25 mmol/l (10mg/l) au-dessus de la limite supérieure normale
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min ou créatinine sérique supérieure à 177 µmol/l (> 20mg/l)

- Anémie : hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou plus de 2g/dl en dessous de la limite inférieure normale
- Lésions osseuses : présence d'au moins une lésion osseuse focale ostéolytique sur l'imagerie du squelette axial ou l'imagerie corps entier (CE) sur des radiographies standards, sur un scanner corps entier faible dose d'irradiation, ou sur une tomographie par émission de positons (TEP) couplée à une tomodensitométrie (TDM)
- Présence d'un ou plusieurs biomarqueurs de malignité suivants :
 - 60% ou plus de plasmocytes clonaux médullaires
 - Ratio des chaînes légères libres sériques Kappa/Lambda ou Lambda/Kappa supérieur ou égal à 100
 - Plus d'une lésion osseuse focale de 5mm ou plus sur une imagerie par résonance magnétique (IRM)

En l'absence d'atteinte d'organe cible ou d'amylose, le MM indolent est caractérisé par la présence d'un pic monoclonal sérique (IgG ou IgA) supérieur ou égal à 30 g/L, ou urinaire supérieur ou égal à 500mg/24h, et/ou entre 10% et 60% de plasmocytes dystrophiques sur un prélèvement médullaire.

Le GMSI non IgM est défini par un pic monoclonal inférieur à 30g/l sur l'électrophorèse des protéines sanguines, moins de 10% de plasmocytes dystrophiques sur un prélèvement médullaire (myélogramme ou biopsie médullaire) et l'absence d'atteinte d'organe cible.

Le plasmocytome solitaire est défini par la présence d'une lésion focale de prolifération plasmocytaire monoclonale sur biopsie et l'absence d'infiltration plasmocytaire sur un prélèvement médullaire ou d'atteinte d'organe cible.

Dans 3 à 4 % des MMs, les anomalies osseuses peuvent être des lésions ostéocondensantes plurifocales ou une ostéocondensation diffuse pouvant s'intégrer dans un syndrome POEMS acronyme anglais pour « polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes » et repose sur les critères diagnostiques de Dispenzieri (9).

1.2 La place de l'imagerie dans les gammopathies monoclonales

1.2.1 Evaluation de l'atteinte osseuse et extra-osseuse

Environ 80 à 90% des patients atteints de MM développeront une atteinte osseuse au cours de la maladie avec un retentissement sur la qualité de vie et une importante morbidité et mortalité (10). L'atteinte osseuse peut être diffuse et toucher l'ensemble du squelette axial de façon homogène ou hétérogène, mais également entraîner des atteintes focales sans infiltration diffuse (11). En effet, environ 60% des patients avec un MM ont une destruction osseuse (lésion ostéolytique en scanner), une atteinte osseuse focale (lésion visible en ¹⁸F-FDG-TEP ou en IRM) ou une atteinte osseuse diffuse hétérogène (12,13). Il est donc très important de quantifier et de cartographier cette atteinte osseuse et d'évaluer l'intégrité structurelle du squelette. Si la maladie peut être détectée précocement et les patients correctement stratifiés en termes de risque et traités en conséquence, il existe un bénéfice sur la survie.

1.2.2 L'évaluation de la réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse thérapeutique dans le MM est basée sur les recommandations de l'IMWG (14) avec plusieurs catégories de réponse qui sont une réponse complète, une réponse moléculaire, une réponse complète stringente, une réponse complète immuno-phéno-typique, une très bonne réponse partielle, une réponse partielle, une réponse minimale, maladie stable ou maladie progressive. Le tableau 1 détaille les critères pour chaque catégorie de réponses.

Tableau 1 : critères de réponse selon l'IMWG (14).

| |
|--|
| <p>Réponse complète stringente (RCs) Présence des critères de réponse complète, un ratio de chaîne légère sérique normal et l'absence de cellules monoclonales en analyse immunohistochimique sur une biopsie ostéo-médullaire</p> |
| <p>Réponse complète (RC) Immunofixation sérique et urinaire négative, la disparition de tout tissu plasmocytaire et <5% de cellules plasmocytaires au myélogramme</p> |
| <p>Très bonne réponse partielle (TBRP) Protéine M sérique et urinaire détectable en immunofixation mais pas sur l'électrophorèse ou une diminution $\geq 90\%$ des protéines-M sériques et <100mg/24h des protéines-M urinaires</p> |
| <p>Réponse partielle (RP) Diminution $\geq 50\%$ des protéines-M sériques et une réduction $\geq 90\%$ ou <200mg/24h des protéines-M urinaires Si les protéines-M et les protéines légères ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ des cellules plasmocytaires si le taux de cellules plasmocytaires était $\geq 30\%$ au baseline. En plus des critères précédents, si au baseline il existe des plasmocytomes extra-osseux une diminution $\geq 50\%$ de la somme de leur diamètre.</p> |
| <p>Réponse minimale (RM) Une diminution entre 25% et 49 % des protéines-M sériques et une réduction de 50-89% des protéines-M urinaires/24g. En plus des critères précédents, si au baseline il existe des plasmocytomes extra-osseux, une diminution $\geq 50\%$ de la somme de leurs diamètres.</p> |
| <p>Stabilité de la maladie (MS) Ne remplissant pas les critères de réponse complète, très bonne réponse partielle, réponse partielle, réponse minimale ou progression de la maladie.</p> |
| <p>Progression de la maladie (P) Un critère parmi : Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus faible : -des protéines-M sériques (la valeur absolue doit être égale ou supérieure à 0,5g/dL) ou $\geq 1\text{g/dL}$ si la valeur la plus petite était supérieure ou égale à 5g/dL; -des protéines urinaires (augmentation en valeur absolue $\geq 200\text{mg/24h}$) -pour les patients avec des protéines-M sériques et urinaires non mesurables, la différence entre les chaînes légères libres et liées (avec une augmentation en valeur absolue $>10\text{ mg/dL}$) -pour les patients avec des protéines-M sériques et urinaires et des chaînes légères non mesurables, le taux de cellules plasmocytaires médullaires indifféremment du baseline (augmentation $\geq 10\%$) -Apparition d'une lésion, $\geq 50\%$ par rapport au nadir de la somme des diamètres des lésions extra-osseuses, ou une augmentation $\geq 50\%$ du plus grand diamètre d'une lésion $>1\text{cm}$ de petit axe ; si les autres paramètres ne sont pas mesurables, une augmentation $\geq 50\%$ des cellules plasmocytaires circulantes (minimum de 200 cellules par microL).</p> |

L'évaluation de la réponse thérapeutique dans le MM prend donc en compte une évaluation globale de la maladie, c'est-à-dire la disparition des signes cliniques, la réduction des anomalies biologiques, moléculaires, et immunophénotypiques (amplification en chaîne par polymérase ou cytométrie de flux) ainsi que le nombre et la taille des lésions osseuses et extra-osseuses en imagerie. Il est important de noter que les catégories RC, RCs, TBRP, RP et MS requièrent l'absence d'apparition ou d'aggravation de lésions osseuses, signe d'une maladie progressive. La diminution en taille des plasmocytomes des tissus mous est prise en compte pour les catégories de réponses partielles et minimales. Toutes les catégories de réponses et la progression nécessitent deux évaluations consécutives du fait des possibles réponses différées chez certains patients (délai médian de 2 mois), certainement expliquées par le délai nécessaire pour obtenir une clairance de l'immunoglobuline monoclonale du sérum (15).

L'imagerie fonctionnelle n'est pour l'instant pas prise en compte dans les critères de réponse selon les recommandations mais plusieurs études ont montré l'association entre la disparition d'une hyperfixation au 18 fluor-fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG)-TEP, la survie sans récurrence et la survie globale des patients (16–19).

1.3 L'imagerie corps entier

Le MM est une maladie de la moelle osseuse. La moelle osseuse est un organe qui comble les cavités osseuses et qui est responsable de la production des cellules du sang. Elle contient essentiellement deux composantes majoritaires qui sont la moelle rouge composée des cellules hématopoïétiques et la moelle jaune composée des cellules adipocytaires. La majorité de la moelle rouge se trouve au sein du squelette axial (crâne, rachis et bassin) et la portion proximale du squelette appendiculaire (humérus et fémurs). L'imagerie de la moelle osseuse dans son

ensemble requiert donc une imagerie corps-entier, qui est globalement acceptée comme étant une imagerie du vertex du crâne jusqu'à mi fémur et incluant la moitié proximale des humérus (20).

1.3.1 Les radiographies standards

Les radiographies standards sont une imagerie de projection basée sur l'absorption des rayons X. Elles ne sont capables de détecter une lésion qu'à partir d'une destruction de l'os trabéculaire de plus de 50% de l'os (21). La principale limite des radiographies standards est la détection des lésions du squelette axial, où prédomine la majorité des lésions osseuses du MM.

1.3.2 La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse est une modalité d'imagerie corps entier qui utilise le technétium 99 qui permet de visualiser l'activité ostéoblastique du squelette, qui est augmentée dans de nombreuses pathologies. Cependant, dans le MM, les plasmocytes dystrophiques stimulent l'activité ostéoclastique mais inhibent très fortement l'activité ostéoblastique, expliquant ainsi pourquoi les lésions myélomateuses ne sont pas visibles en scintigraphie. La scintigraphie osseuse n'est donc pas recommandée pour l'évaluation des gammopathies monoclonales en raison de sa faible sensibilité (14,22).

1.3.3 Le scanner

L'imagerie par scanner est basée sur l'absorption des rayons X et détecte les lésions osseuses avec une destruction de plus de 5% de l'os trabéculaire beaucoup plus sensible que les radiographies standards (23,24). Les avantages du scanner par rapport aux autres modalités d'imagerie en coupe sont son accessibilité et une durée d'examen de 40 à 60 secondes environ. Il a été montré qu'il est possible de réaliser des protocoles corps entier à base dose sans altérer la qualité diagnostique de l'examen (25). Afin d'inclure les humérus dans le champ d'acquisition, il

est recommandé de laisser les bras du patient le long du corps et de ne pas lever les bras au-dessus de la tête du patient. Il est possible de positionner les bras du patient sur des coussins ou sur le ventre du patient pour diminuer les artéfacts d'atténuation des rayons X (12,26).

1.3.4 L'imagerie métabolique ^{18}F -FDG

Le traceur fluorodésoxyglucose (FDG) et le marqueur 18 fluor (^{18}F) sont les plus utilisés pour l'évaluation de l'atteinte osseuse des patients atteints de MM. Le ^{18}F -FDG permet d'analyser le métabolisme cellulaire. En effet, l'ingestion du FDG par les cellules est proportionnelle à leur consommation en énergie, et les cellules tumorales ont un métabolisme glucidique anormalement élevé. La ^{18}F -FDG-TEP/TDM est une imagerie qui évalue le métabolisme glucidique et qui traduit des informations biochimiques et fonctionnelles avec une très bonne sensibilité pour détecter une atteinte osseuse dans le MM (27–29). La durée d'examen est d'environ 80 à 90 minutes et peut couvrir l'ensemble du squelette.

1.3.5 L'IRM corps entier

L'IRM corps entier est une modalité d'imagerie d'analyse de la composition en eau et en graisse des différents tissus. Le principal avantage de l'IRM est son important contraste et sa résolution spatiale. Ceci permet de voir directement la moelle osseuse et donc d'avoir une bonne sensibilité pour détecter les atteintes osseuses du MM (12,30).

L'IRM corps entier conventionnelle utilise le plus fréquemment les séquences spin-écho en pondérations T1 et T2 avec une suppression du signal de la graisse. L'intensité du signal dépend des proportions de moelle rouge et moelle jaune. Les images en pondération T1 permettent une bonne analyse de la moelle osseuse grâce à son contenu en graisse élevé. Les lésions à

composante cellulaire élevée sont en hypersignal T2 et bien visibles sur les séquences T2 à condition de saturer le signal de la graisse (20).

La séquence diffusion corps entier (DWI-CE) est une séquence d'imagerie en IRM basée sur le mouvement brownien des protons extra-cellulaires. La séquence diffusion semble être un des outils les plus sensibles pour détecter une atteinte osseuse (26,31–33).

L'IRM dynamique après injection permet d'évaluer la microcirculation et donc l'angiogenèse qui joue un rôle important dans la croissance des hémopathies malignes. L'IRM dynamique est réalisée immédiatement après l'injection d'un bolus de 0.2ml/kg à un débit de 5ml/s pour évaluer la distribution dynamique du produit de contraste au sein des capillaires et sa diffusion dans le milieu interstitiel(34). L'acquisition des séquences doit être très rapide pour obtenir une résolution temporelle suffisante et utiliser des séquences en écho de gradient avec des temps de répétition (TR) et temps d'écho (TE) courts (35). La suppression du signal de la graisse permet de mieux évaluer les prises de contraste. Ces séquences permettent une évaluation semi-quantitative en plaçant des régions d'intérêt (ROI) pour obtenir une courbe de rehaussement de la moelle osseuse et étudier plusieurs paramètres hémodynamiques.

En pratique clinique le protocole d'imagerie IRM corps entier minimal est d'une durée d'environ 30 minutes selon les recommandations de « Myeloma Response Assessment and Diagnosis System » (MY-RADS) (26) et doit comporter :

- une couverture sagittale du rachis en entier avec des coupes d'épaisseur de 4 à 5 mm en pondération T1 fast spin-écho et T2 avec une saturation de la graisse (DIXON, STIR, ou Fat Sat)

- une couverture en coupe axiale ou coronale de 5 mm d'épaisseur du corps-entier en pondération T1 spin-écho ; ou T1 écho de gradient DIXON.

-une couverture corps entier en pondération diffusion avec des coupes de 5mm d'épaisseur et un minimum de 2 valeurs de b (50-100sec/mm² et 800-900 sec/mm²) ; mais au mieux avec 3 valeurs de b (50-100sec/mm², 500-600 sec/mm² et 800-900 sec/mm²).

-si une acquisition diffusion n'est pas possible, une acquisition axiale ou coronale en pondération T2 avec saturation de la graisse (STIR ou DIXON) peut être réalisée.

Pour une analyse plus approfondie et en fonction du contexte l'examen peut être complété par des séquences complémentaires :

-une acquisition de perfusion dynamique volumique isotropique 3D T1 écho de gradient du corps entier (DCE-CE) n'est pas obligatoire mais peut être utile en cas de doute diagnostic, de suspicion d'épidurite ou de caractérisation de fracture.

-des acquisitions centrées sur des zones anatomiques précises.

1.3.6 La ¹⁸F-FDG TEP/IRM

L'imagerie hybride ¹⁸F-FDG-TEP/IRM combine les informations métaboliques ou moléculaires offertes par l'imagerie par émission de positrons avec des données anatomiques et fonctionnelles offertes par l'imagerie multiparamétrique et sans l'utilisation de rayonnements ionisants sur une image lors d'un même examen (36). Le développement de l'imagerie hybride TEP/IRM était confrontée à plusieurs difficultés techniques (37–39). Il existe des interférences entre les matériels : les champs magnétiques de l'IRM perturbent les photomultiplicateurs TEP et

l'électronique inhérente à la TEP perturbe les acquisitions IRM (40). Au cours des années 1990, les progrès technologiques ont permis le développement de détecteurs TEP qui ne sont pas perturbés par le champ magnétique de l'IRM (36,41–43). La première difficulté technique majeure de la TEP/IRM est la correction de l'atténuation des photons émis après annihilation pour l'imagerie TEP. La correction d'atténuation est indispensable pour obtenir des images de qualité, interprétables et pour quantifier la fixation. Les photons sont atténués par le matériel supplémentaire lié à l'IRM et les tissus environnants. Les images IRM basées sur le nombre de protons et leurs propriétés de relaxation magnétique ne fournissent pas d'information directe sur l'atténuation des photons gammas. L'utilisation de séquences spécifiques et/ou de post-traitement sont nécessaires. Globalement, trois différentes approches sont utilisées pour la correction d'atténuation : la segmentation, l'utilisation d'un atlas, ou basée sur la TEP (44). La segmentation consiste à catégoriser les images IRM en différents tissus avec des coefficients d'atténuation déterminés entre air, poumon, tissus mous, graisse (45–47). La correction d'atténuation basée sur un atlas calcule le coefficient d'atténuation à partir d'images IRM d'une base de données avec des coefficients d'atténuation connus (pouvant être calculés à partir de scanner par exemple) (44). Ces méthodes utilisent des modèles de superposition non rigides des images de la base de données à la nouvelle image IRM (48) ou à partir de logiciels de « machine learning » (49). Enfin, la correction de l'atténuation peut être réalisée à partir des données TEP seules (50,51). La deuxième difficulté technique majeure est la correction des artéfacts de mouvements. La résolution de l'image TEP est fortement dégradée par le mouvement respiratoire, cardiaque et les mouvements du patient (51,52). Bien qu'il n'y ait pas de véritable gold standard pour la réduction des artéfacts de mouvement, plusieurs approches ont été proposées. Le gating respiratoire ou cardiaque qui réduit le signal sur bruit ou l'utilisation de

champs magnétiques spécifiques peuvent être utilisés pour corriger les artéfacts de mouvement des images TEP et de résonance magnétique (52). D'autres difficultés consistent en la manière de fusionner des images tridimensionnelles des tissus mous, la mise en correspondances de deux images sans repères fixes identifiables, et la divergence des images qui augmente avec le délai entre leurs acquisitions (53).

A l'heure actuelle il n'existe pas de recommandations sur le protocole à utiliser en ^{18}F -FDG-TEP/IRM pour l'évaluation du MM.

1.4 Stratégies d'utilisation de l'imagerie au cours des gammopathies monoclonales

Les radiographies standards ont longtemps été la référence pour l'évaluation de l'atteinte osseuse dans le MM(54) mais sont peu sensibles pour la détection des lésions osseuses. Il est aujourd'hui bien établi que le scanner corps entier et la ^{18}F -FDG-TEP/TDM ont une bien meilleure sensibilité pour détecter une atteinte osseuse des patients atteints de MM (55–57), notamment pour l'évaluation du squelette axial. Les radiographies standards restent recommandées pour évaluer le squelette appendiculaire en cas de symptômes. D'un point de vue technique, l'imagerie en coupe est plus confortable pour les patients qui sont allongés avec une durée d'examen plus courte que les radiographies standards. Le plus souvent, le diagnostic, l'évaluation pronostique et le suivi thérapeutique sont réalisés à partir d'un prélèvement médullaire aléatoire par myélogramme sternal ou biopsie ostéo-médullaire de l'os iliaque (2,14). Cependant, il a été montré que ces prélèvements ne sont pas représentatifs de la maladie en cas d'atteinte hétérogène ou focale (12,58,59). L'imagerie corps entier au ^{18}F -FDG-TEP et en IRM permettent désormais non seulement l'évaluation de la destruction osseuse mais aussi de la moelle osseuse, et ainsi la charge tumorale dans son ensemble avec un potentiel impact sur la prise en charge des patients. L'IRM et la ^{18}F -FDG-TEP sont des modalités d'imagerie complémentaires. En effet, la ^{18}F -

FDG-TEP/TDM est supérieure à l'IRM pour l'évaluation de la viabilité tumorale alors que l'infiltration médullaire diffuse est mieux détectée en IRM du fait de sa meilleure sensibilité (27). L'hyperplasie médullaire, fréquente après chimiothérapie ou l'utilisation de facteurs de croissance, peut amener à des faux positifs mais qui sont plus fréquents en imagerie ^{18}F -FDG-TEP qu'en IRM.

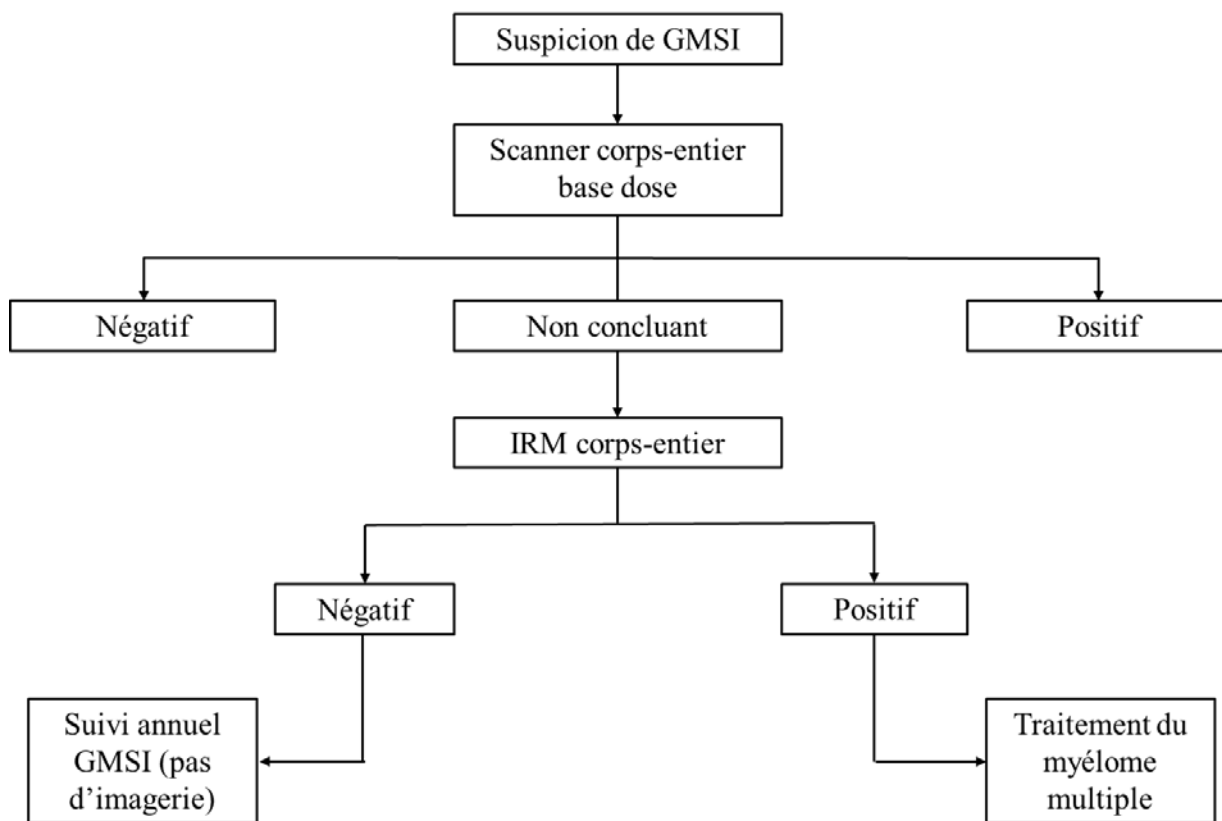
1.5 Recommandation sur les stratégies diagnostiques en fonction des différents stades de la maladie selon l'IMWG (12)

En 2019 l'IMWG a établi des recommandations sur la stratégie d'utilisation des différentes modalités d'imagerie dans les différentes présentations et situations cliniques des gammopathies monoclonales.

1.5.1 GMSI

Pour les patients présentant un GMSI, l'IMWG recommande de réaliser une imagerie corps entier uniquement pour les patients avec un GMSI non IgM et à haut risque de progression en MM. En effet, la présence de lésion osseuse est une indication à un traitement. Étant donné que l'atteinte la plus grave est la destruction osseuse et de son accessibilité, le scanner corps entier low-dose est recommandé en première intention. Il a été montré que l'IRM corps entier est plus sensible que le scanner corps entier pour la détection de lésions osseuses chez les patients atteints de GMSI, mais en raison de l'absence de confirmation histologique ou de suivi suffisant des études (60,61), le risque de faux positif reste inconnu. En cas de lésion douteuse, il est recommandé de compléter les explorations par une IRM corps entier.

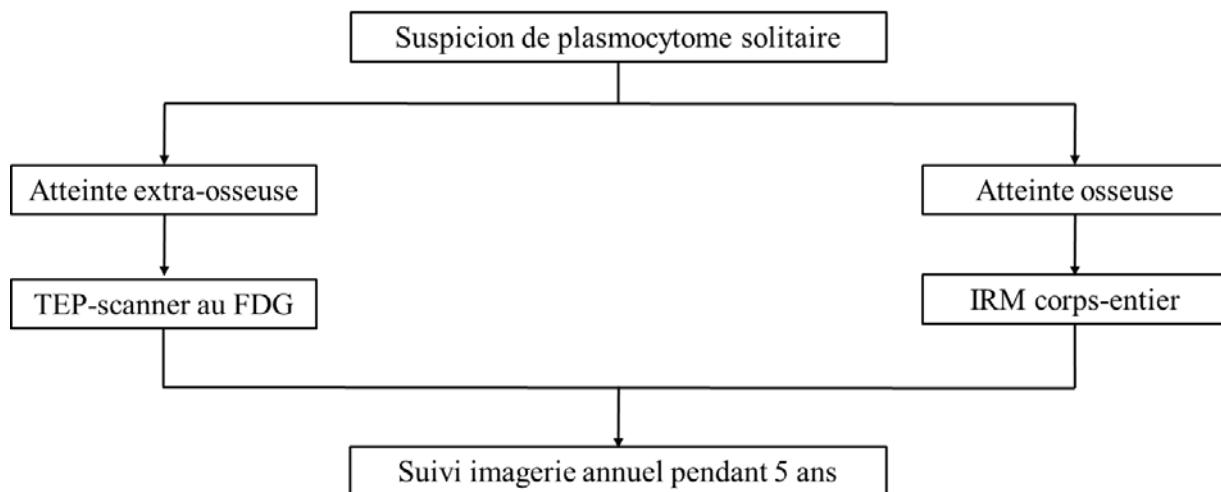
Figure 1 : Algorithme d'imagerie des patients suspects de MGUS non IgM selon l'IMWG (12).



1.5.2 Plasmocytome solitaire

L'IMWG recommande une IRM corps entier ou alternativement une ^{18}F -FDG-TEP/TDM pour les patients avec un plasmocytome. Le principal objectif de l'imagerie corps entier est d'exclure d'autres atteintes osseuses ou extra-osseuses. L'IRM corps entier et la ^{18}F -FDG-TEP/TDM ont toutes deux des bonnes sensibilités et spécificités pour détecter une infiltration médullaire. Cependant l'IRM corps entier reste l'examen de première intention en raison de sa meilleure sensibilité pour détecter une atteinte médullaire. En cas d'absence d'autres lésions, il est recommandé de réaliser une surveillance par imagerie annuelle pendant cinq ans en utilisant la même modalité d'imagerie.

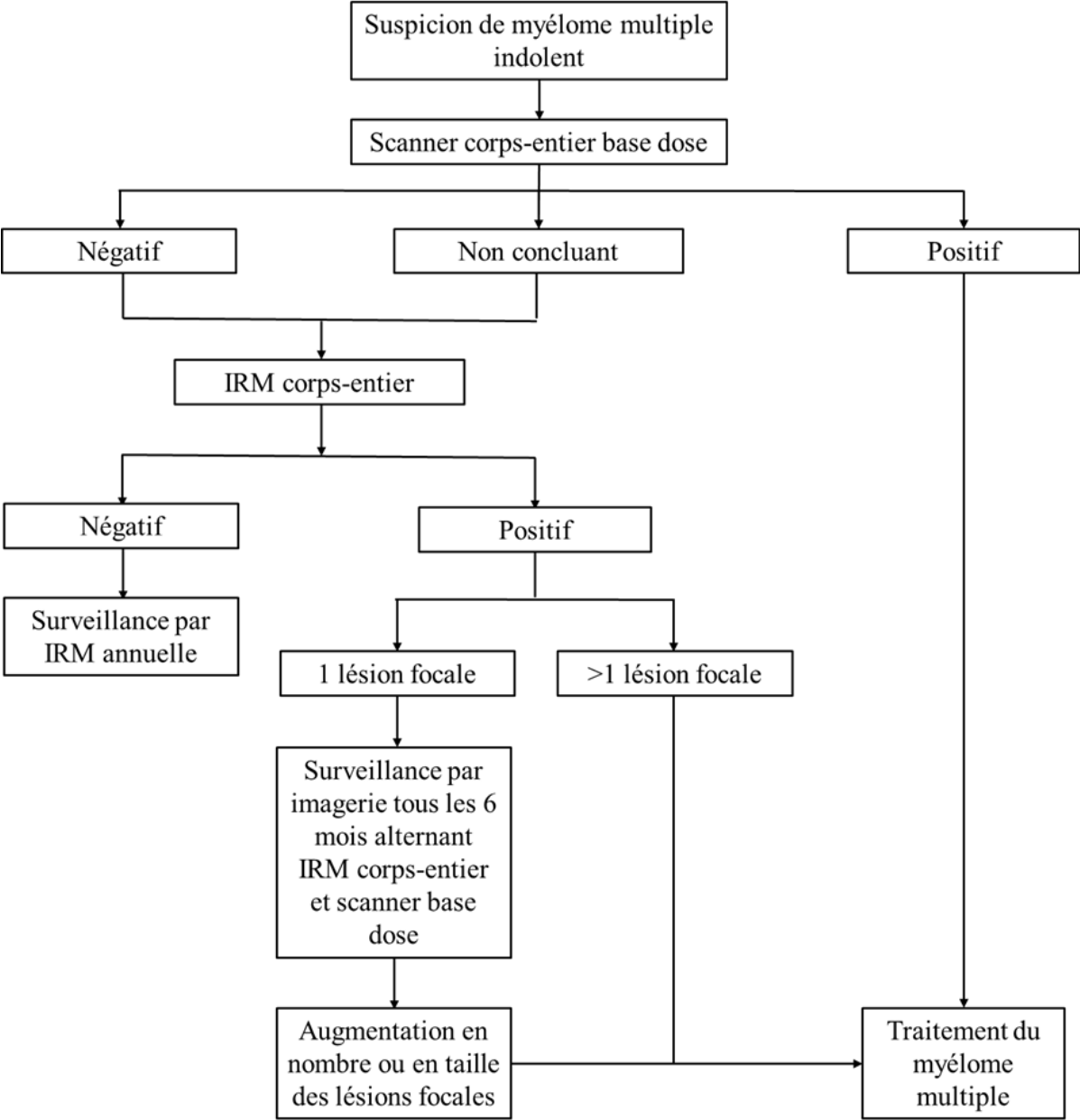
Figure 2 : Algorithme d'imagerie des patients avec un plasmocytome solitaire selon l'IMWG (12).



1.5.3 MM indolent

Une évaluation précise de la charge tumorale des patients atteints de myélome indolent est fondamentale en raison du risque de progression en MM. Il est donc important d'utiliser des techniques d'imagerie sensibles. Pour les mêmes raisons que celles évoquées pour le GMSI, l'IMWG recommande de réaliser un scanner corps entier base dose en première intention. En l'absence d'autres lésions définissant un MM, il est recommandé de réaliser une surveillance par scanner corps entier annuelle pendant cinq ans. Cependant, en raison des complémentarités entre l'IRM corps entier et le scanner corps entier, il peut être proposé une surveillance alternant les deux modalités d'imagerie. En cas de lésion douteuse, l'examen peut être complété par d'autres modalités d'imagerie ou par un contrôle à 3-4 mois.

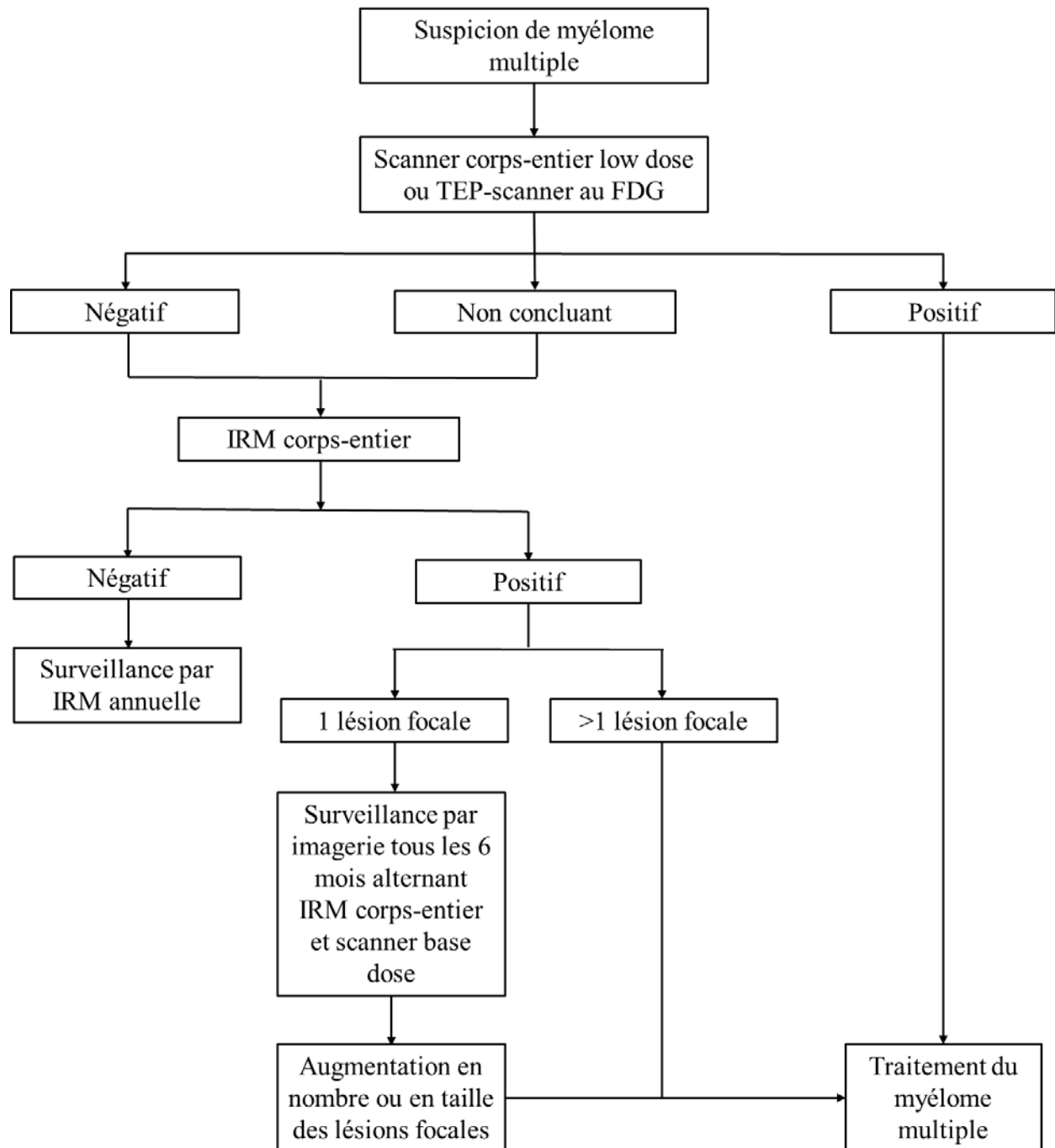
Figure 3 : Algorithme d'imagerie des patients suspect de MM indolent selon l'IMWG (12).



1.5.4 Le bilan initial du MM

L'IMWG recommande de réaliser en première intention un scanner corps entier. Si aucune lésion osseuse n'est identifiée il est recommandé de compléter l'examen par une IRM corps entier ou une ¹⁸F-FDG-TEP/TDM. Cependant en pratique clinique, il est explicitement admis (62,63) du fait de sa très bonne sensibilité que l'IRM corps entier peut être utilisée en première intention pour le bilan initial du MM. En pratique clinique, l'évaluation de la charge tumorale et de la destruction osseuse sont primordiales. En effet, le nombre de lésions focales et la présence d'une infiltration médullaire diffuse sont des facteurs pronostiques forts.

Figure 4 : Algorithme d'imagerie du bilan initial des patients avec un MM selon l'IMWG (12)



1.5.5 Le suivi thérapeutique du MM

L'IMWG recommande d'utiliser les mêmes modalités d'imagerie pour le suivi que celles utilisées pour le bilan initial pour une meilleure comparabilité entre les examens. Le suivi de la maladie en imagerie est utile pour détecter une réponse thérapeutique ou une progression de la maladie. Le scanner et l'IRM corps entier conventionnelle peuvent montrer des signes de réponse thérapeutique mais sont limités. En effet, la littérature suggère que l'imagerie diffusion en IRM et l'imagerie métabolique en ^{18}F -FDG-TEP sont les meilleurs marqueurs de réponse en imagerie pour le MM.

1.6 Interprétation des examens corps entier des patients avec une gammopathie monoclonale

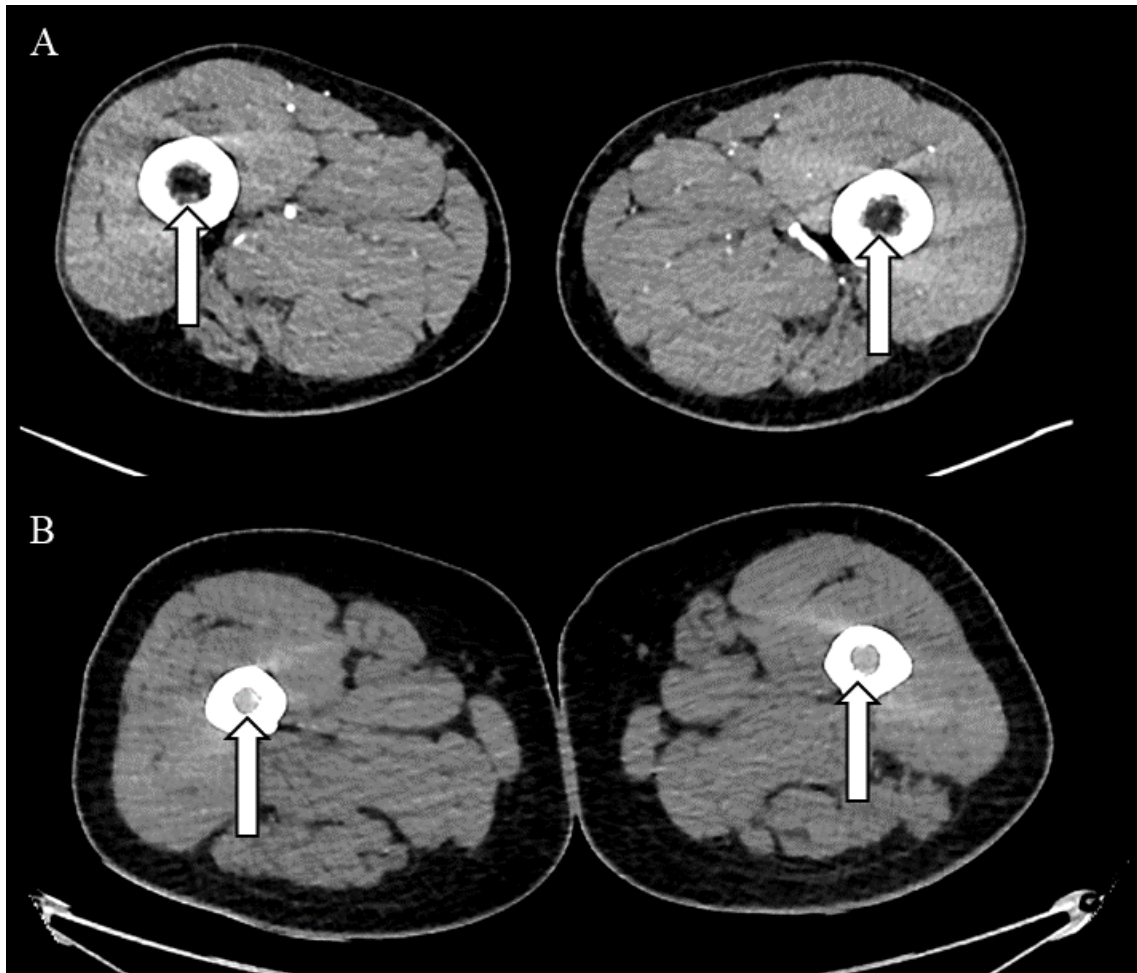
L'interprétation de l'imagerie corps entier dans les gammopathies monoclonales doit suivre 4 axes :

1. L'évaluation de l'atteinte osseuse infiltrative qui peut être focale ou homogène ainsi que sa sévérité
2. La détection et la cartographie des lésions focales osseuses et extra-osseuses
3. L'évaluation de la réponse thérapeutique
4. La recherche et l'évaluation des complications associées aux gammopathies monoclonales.

1.6.1 Evaluation de l'atteinte osseuse infiltrative et de sa sévérité

Même si l'infiltration médullaire a une valeur pronostique, elle ne fait pas partie des critères diagnostiques de MM. En scanner, l'atteinte osseuse infiltrative peut être détectée au stade de remplacement de la graisse centromédullaire des os longs par des cellules plasmocytaires (61).

Figure 5 : Infiltration médullaire en TDM

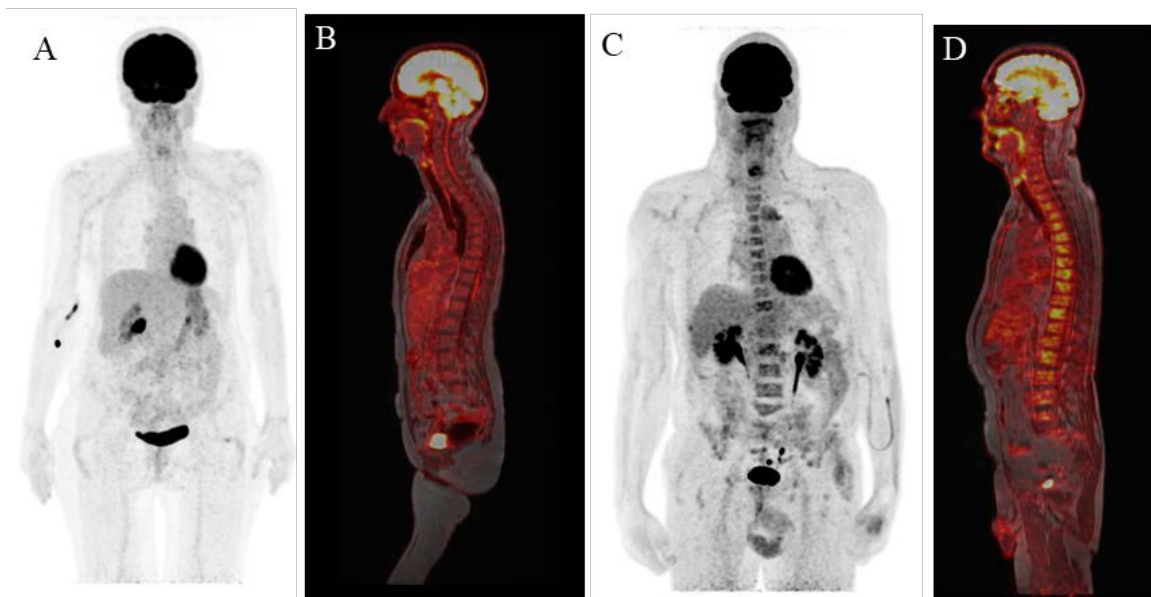


Patient sain de 55 ans (A) avec des cavités médullaires des diaphyses fémorales de densité graisseuse (flèches) et d'un autre patient de 55 ans suivi pour un MM (B) avec un remplacement de la graisse des cavités médullaires des diaphyses fémorales par une infiltration plasmocytaire de densité tissulaire (flèches).

Cependant, l'atteinte osseuse infiltrative est très difficile à détecter dans les vertèbres, site privilégié de l'hématopoïèse et de l'atteinte myélomatose. Le scanner n'est donc pas un examen adapté pour l'évaluation de l'atteinte osseuse infiltrative du fait de sa faible sensibilité.

En imagerie métabolique ^{18}F -FDG-TEP, l'infiltration médullaire diffuse se caractérise par un hypermétabolisme de la moelle osseuse par rapport au foie qui peut être homogène ou hétérogène (27,64).

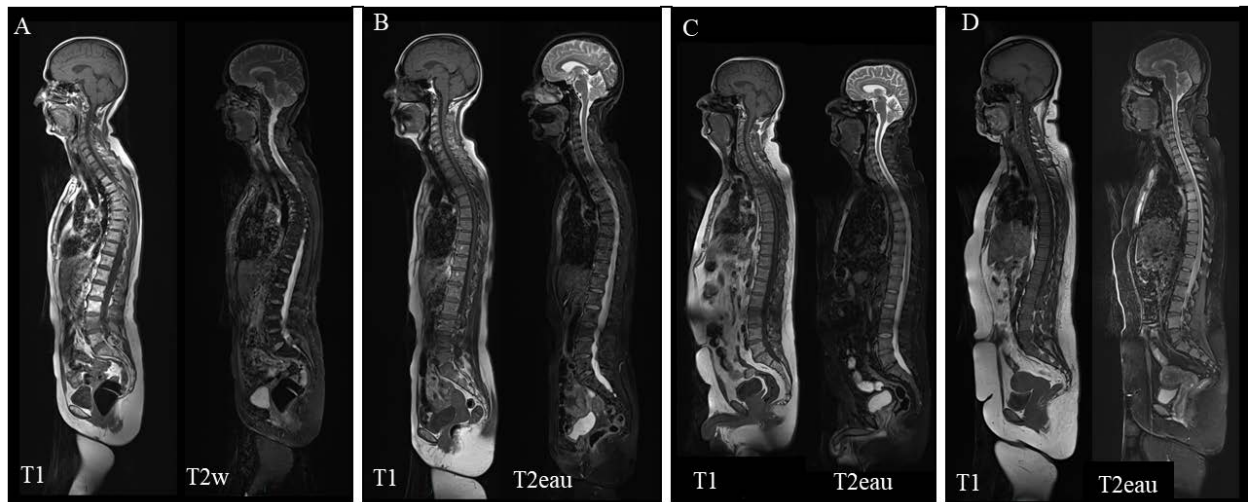
Figure 6 : Infiltration médullaire en ^{18}F -FDG-TEP



Fixation normale de la moelle osseuse, qui est homogène, inférieure à la fixation du médiastin et du foie en projection d'intensité maximale dans le plan coronal chez un patient de 63 ans (A) et une image 3D-T1-MRAC-DIXON avec une fusion des images TEP (3DT1-TEP) dans le plan sagittal chez le même patient (B). Chez un autre patient de 68 ans, une hyperfixation diffuse de la moelle osseuse supérieure à la fixation du médiastin et du foie associée à de multiples anomalies focales en projection d'intensité maximale dans le plan coronal (C) et une image 3DT1-TEP dans le plan sagittal (D).

L'examen de référence pour l'évaluation de l'atteinte infiltrative est l'IRM corps entier du fait de sa bonne sensibilité. En effet, l'IRM corps entier peut détecter une diminution du contenu en graisse de la moelle osseuse, qui est remplacée par une infiltration plasmocytaire sous forme d'une diminution de signal T1 pour l'âge, associée à un signal T2 avec saturation de la graisse supérieure au signal des muscles (65). Une saturation de la graisse homogène et de qualité en pondération T2 est indispensable pour éviter des faux positifs et des faux négatifs. L'interprétation de la sévérité de l'infiltration plasmocytaire est résumée dans la figure 7.

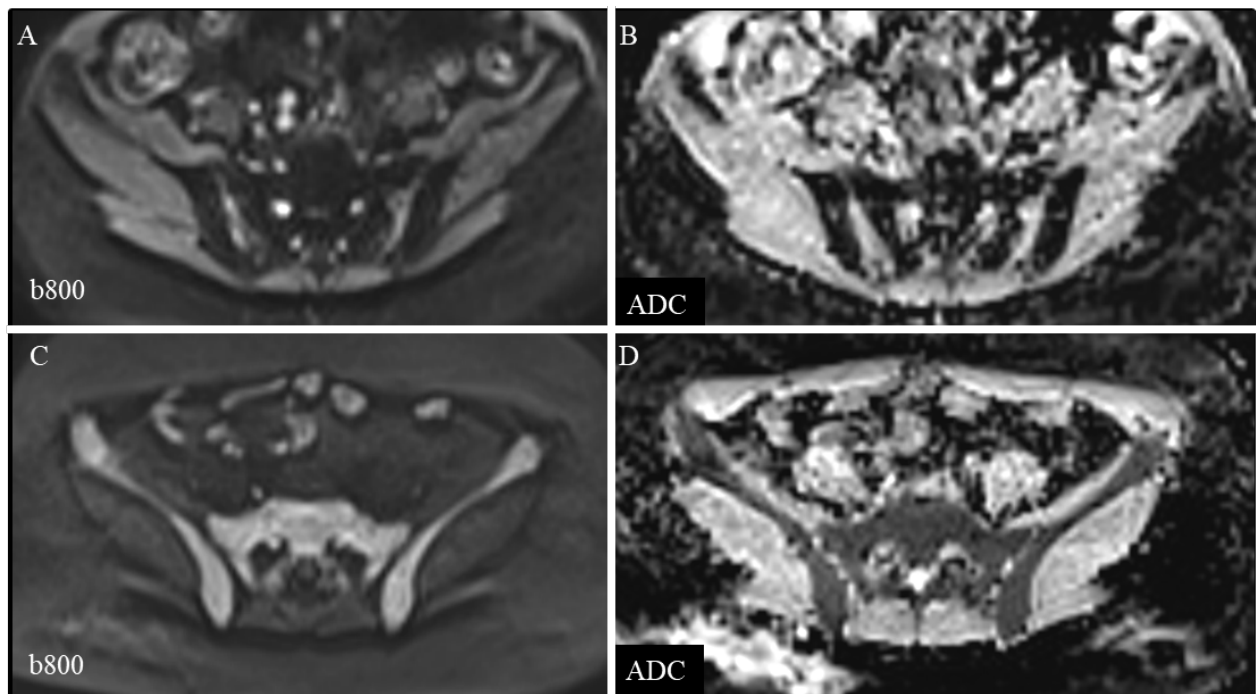
Figure 7 : Infiltration médullaire sur les séquences morphologiques en IRM-CE



Aspect normal de la moelle osseuse chez une patiente de 63 ans qui est de signal graisseux en pondération T1 et avec un signal T2eau inférieur au signal des muscles (A). Aspect poivre et sel avec un signal hétérogène de la moelle osseuse qui est diminué pour l'âge en T1 associé à des hypersignaux punctiformes sur la séquence T2 water et l'absence de lésion focale de plus de 5mm de diamètre chez un patient de 61 ans (B). Aspect d'infiltration médullaire diffuse de la moelle osseuse modérée avec un signal T2eau supérieur au signal des muscles et un signal T1 qui reste supérieur au signal des disques inter-vertébraux chez un patient de 72 ans (C). Aspect d'infiltration médullaire diffuse de la moelle osseuse sévère avec un signal T2eau supérieure au signal des muscles et un signal T1 inférieur au signal des disques inter-vertébraux chez un patient de 78 ans (D).

En pondération diffusion le signal de la moelle osseuse est normalement très bas et avec un coefficient apparent de diffusion (ADC) très bas inférieur à 400 mm²/sec du fait de sa richesse en graisse. L'infiltration plasmocytaire augmente le signal de la moelle osseuse en diffusion à b élevée et la valeur de l'ADC augmente également avec des valeurs variant entre 400 mm²/sec et 1000 mm²/sec (66).

Figure 8 : Infiltration médullaire en DWI-CE

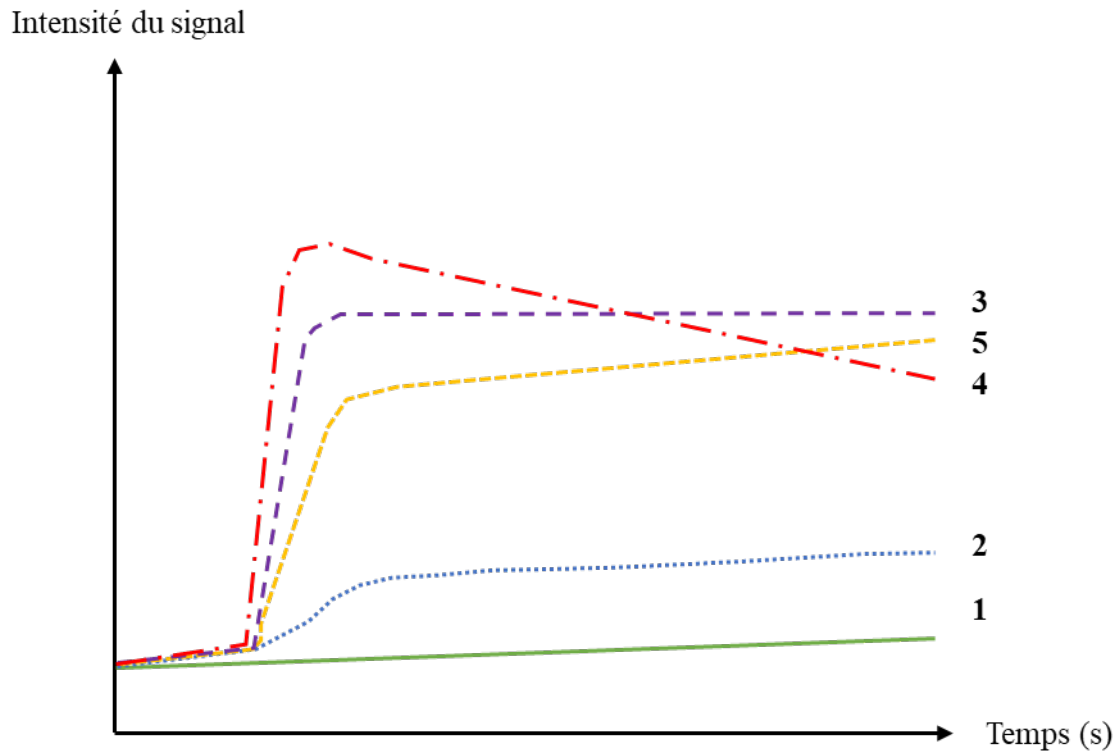


Signal normal en diffusion de la moelle osseuse très bas à b élevé (A) associé à une valeur très faible de l'ADC < 350 mm²/s (B) chez une patiente saine de 69 ans. Infiltration plasmocytaire diffuse chez un autre patient de 72 ans suivi pour un MM avec un signal diffusion à b élevé (C) et un ADC élevé avec des valeurs comprises entre 400 et 1000 mm²/s (D).

Une surcharge en fer de la moelle osseuse qui peut être liée à une greffe de moelle ou des transfusions répétées diminue le signal de la moelle osseuse sur l'ensemble des séquences (T1, T2 avec saturation de la graisse, diffusion, cartographies d'ADC).

L'IRM dynamique après injection de produit de contraste permet d'évaluer les caractéristiques physiologiques de la microcirculation. Les plasmocytes dans la moelle osseuse favorisent l'angiogenèse et sont donc responsables d'une augmentation de la vascularisation de la moelle osseuse. Le rehaussement de la moelle osseuse est étudié par l'analyse de la courbe du signal obtenue à partir d'une région d'intérêt. Cinq types de courbes ont été décrites (22,34).

Figure 9 : Les types de courbes de rehaussement de la moelle osseuse en DCE-CE, inspiré de Dutoit et al (34).



Cinq types de courbes de rehaussement ont été décrites. La courbe de type 1 (vert) est caractérisée par l'absence de prises de contraste. La courbe de type 2 (bleu) est caractérisée par une prise de contraste progressive et de faible intensité. Les courbes de type 3 (violet), 4 (rouge) et 5 (orange) sont caractérisées par une prise de contraste précoce intense ; suivie d'un plateau pour la courbe de type 3, d'une diminution de l'intensité du signal « lavage » pour la courbe de type 4 et une prise de contraste progressive pour la courbe de type 5

L'infiltration plasmocytaire dans le MM est souvent caractérisée par une courbe de type 4, parfois une courbe de type 3 ou de type 5. La moelle osseuse normale et les GMSI sont caractérisées par une courbe de type 1 ou de type 2 et le taux de rehaussement maximal normal de la moelle osseuse est habituellement inférieur à 40% (67). Il est également possible de faire une analyse quantitative à partir de modèles mathématiques complexes. Cependant, A.Rahmouni et al (68) ont montré que le taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse (E) calculé par la formule $E = [(I'_{\text{intensité de signal maximale après injection}} - I'_{\text{intensité de signal avant injection}}) \times 100] / (I'_{\text{intensité de signal avant injection}})$ était le meilleur paramètre pour détecter une infiltration médullaire plasmocytaire avec une exactitude de 99% pour différencier les patients sains des patients atteints de MM.

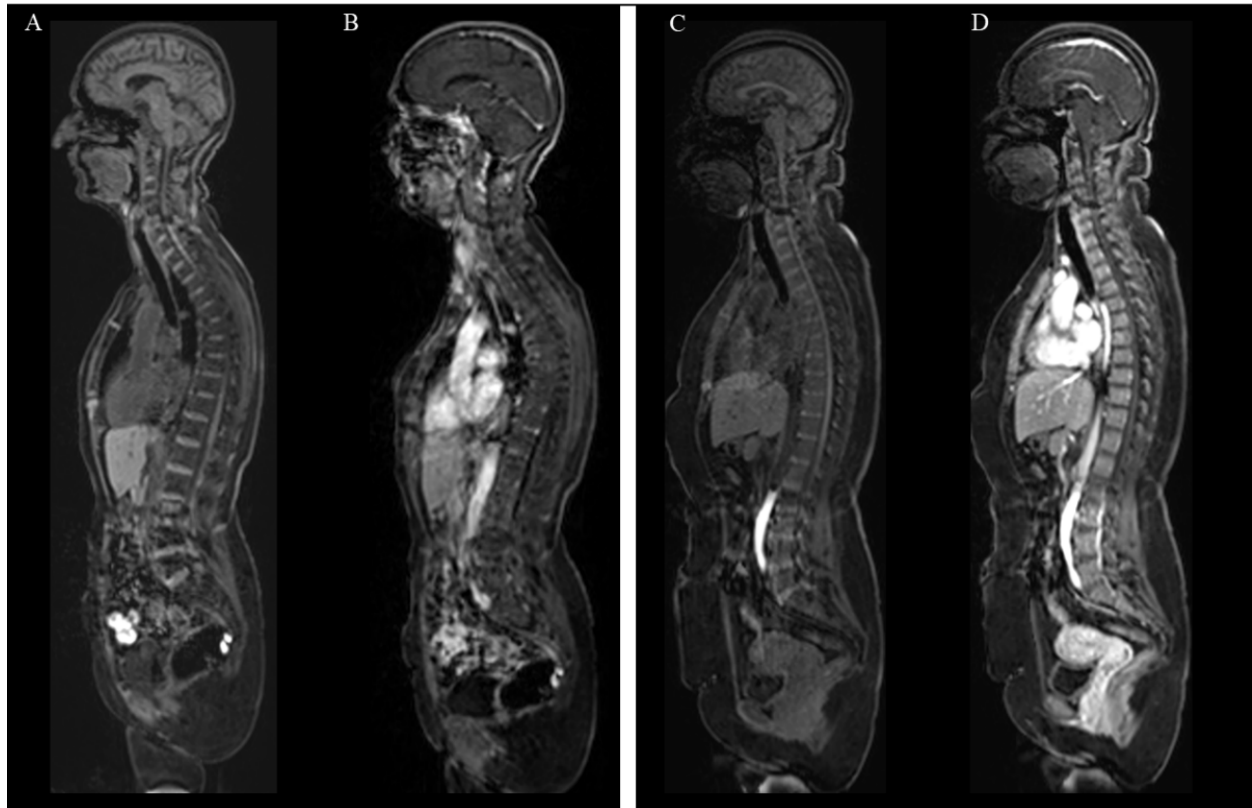
1.6.2 Détection et cartographie des lésions focales osseuses et extra-osseuses

La présence de lésions osseuses fait partie intégrante des critères diagnostiques de MM et le nombre de lésions focales détectées est un facteur pronostique majeur quelle que soit la modalité d'imagerie (13,62,69).

L'IMWG a défini un seuil de 5 mm de diamètre pour retenir une lésion focale en scanner ou en IRM et une taille de 1cm en ^{18}F -FDG-TEP (2).

En radiographies standards, les lésions sont visibles sous forme d'encoches endostées,

Figure 10 : Infiltration médullaire en DCE-CE



Coupe sagittale du rachis chez un patient sain en pondération DCE-CE avant injection (A) et après injection au temps artériel sans prise de contraste significative de la moelle osseuse (B) et un patient atteint d'un MM en pondération DCE-CE avant (C) et après injection au temps artériel avec une prise de contraste intense de la moelle osseuse (D).

d'ostéolyse focale à bords nets sans condensation périphérique (Lodwick 1B).

En scanner, les lésions sont visibles sous formes d'encoches endostées, d'ostéolyse focale à bords nets sans condensation périphérique (Lodwick 1B), une destruction corticale et de possibles masses extra-osseuses ou lésions ostéocondensantes.

La valeur prédictive positive des lésions ostéolytiques visibles en scanner est excellente, environ 94%, mais a une moins bonne valeur prédictive négative, environ 60% (70).

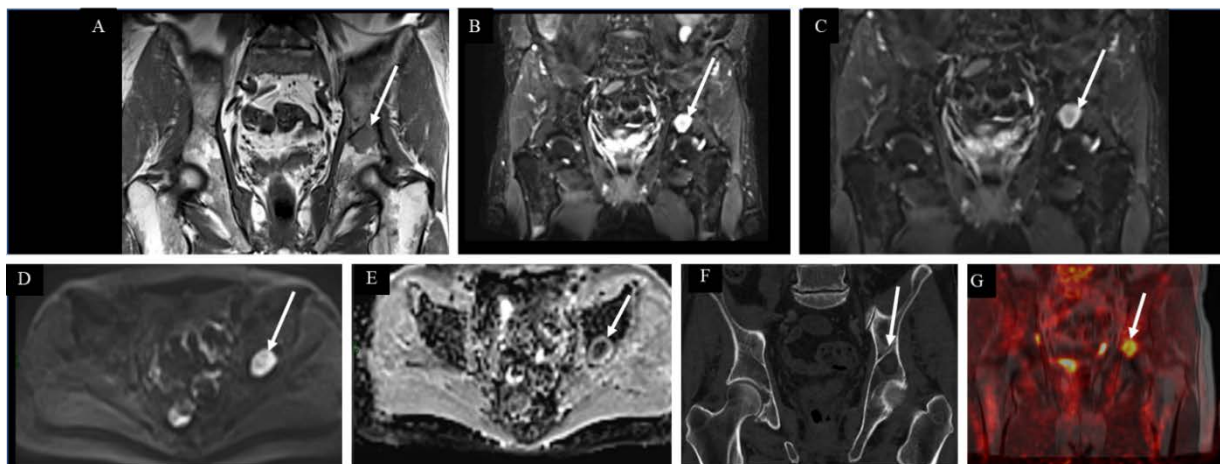
L'IRM est considéré comme l'examen avec la meilleur sensibilité et spécificité pour détecter les lésions focales (22). Une lésion focale est définie par une anomalie de signal focale en franc hyposignal T1 et en hypersignal T2 ou hyposignal T1 et hyposignal T2 en cas de myélome ostéocondensant (2,65).

En diffusion, les lésions focales sont caractérisées par un hypersignal diffusion à b faible et à b élevée mais avec une valeur d'ADC supérieure à celle de la moelle normale, mais inférieure à celle des lésions bénignes (71,72). Winfield et al ont montré que l'ADC médian des lésions malignes est d'environ $682 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ et celle des angiomes vertébrales de $1085 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ et ont proposé un seuil de $872 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (73).

L'imagerie diffusion est la séquence IRM la plus sensible pour la détection des lésions osseuses du MM mais manque de spécificité quand interprétée isolément. En effet, il existe de nombreux faux positifs tels que l'œdème osseux sur fracture, les remaniements œdémateux arthrosiques, l'infection, l'infarctus osseux, les angiomes vertébraux, les tumeurs notocordales bénignes et malignes, les artefacts, des lésions osseuses cancéreuses traitées et inactives (26). C'est pourquoi il est indispensable de confronter les anomalies sur la séquence diffusion avec les séquences conventionnelles ou un scanner. En diffusion et DCE-CE l'intensité de l'infiltration médullaire ou de l'hyperplasie médullaire en cas de facteur de croissance peut cacher les lésions focales très fréquemment après la greffe de moelle (26). En ^{18}F -FDG-TEP, les lésions focales sont visibles sous forme d'une hyperfixation focale. Cependant, en l'absence d'autres lésions cibles, pour affirmer le diagnostic de MM, une lésion focale en ^{18}F -FDG-TEP n'est pas suffisante mais doit

correspondre à une lésion ostéolytique sur le scanner (2). Le principal avantage de l'imagerie ^{18}F -FDG-TEP est de pouvoir facilement distinguer les lésions actives et inactives, ce qui en fait un excellent examen pour évaluer les patients aux antécédents de traitement. Il existe de nombreuses autres causes d'hypermétabolisme focal en ^{18}F -FDG-TEP/TDM qui peuvent être responsables de faux positifs. Par exemple, de l'inflammation, l'infection, après chirurgie ou biopsie, fractures. Une hyperglycémie et la prise de corticoïdes ou une faible expression de l'enzyme glucidique hexokinase-2 peuvent être responsables de faux négatifs. Le taux de faux négatif en ^{18}F -FDG-TEP/TDM est d'environ 10% (74).

Figure 11 : Aspects des lésions focales en TEP/IRM et TDM



Exemple d'une lésion focale myélomateuse du cotyle gauche (flèche) chez un patient de 59 ans visible en IRM en pondération T1 (A), T2eau (B), DCE-CE au temps artériel (C), diffusion à b 800 (D), cartographie de l'ADC (E), en scanner (F), et 3DT1-TEP (G).

1.6.3 L'évaluation de la réponse thérapeutique

Les radiographies standards et le scanner ne sont pas adaptés pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

En IRM la réponse au traitement se caractérise par une normalisation du signal de la moelle osseuse sur les différentes séquences (75). Il est possible d'évaluer la réponse au traitement sur l'infiltration diffuse en ^{18}F -FDG-TEP/TDM qui se caractérise par une normalisation du métabolisme au ^{18}F -FDG de la moelle osseuse (76).

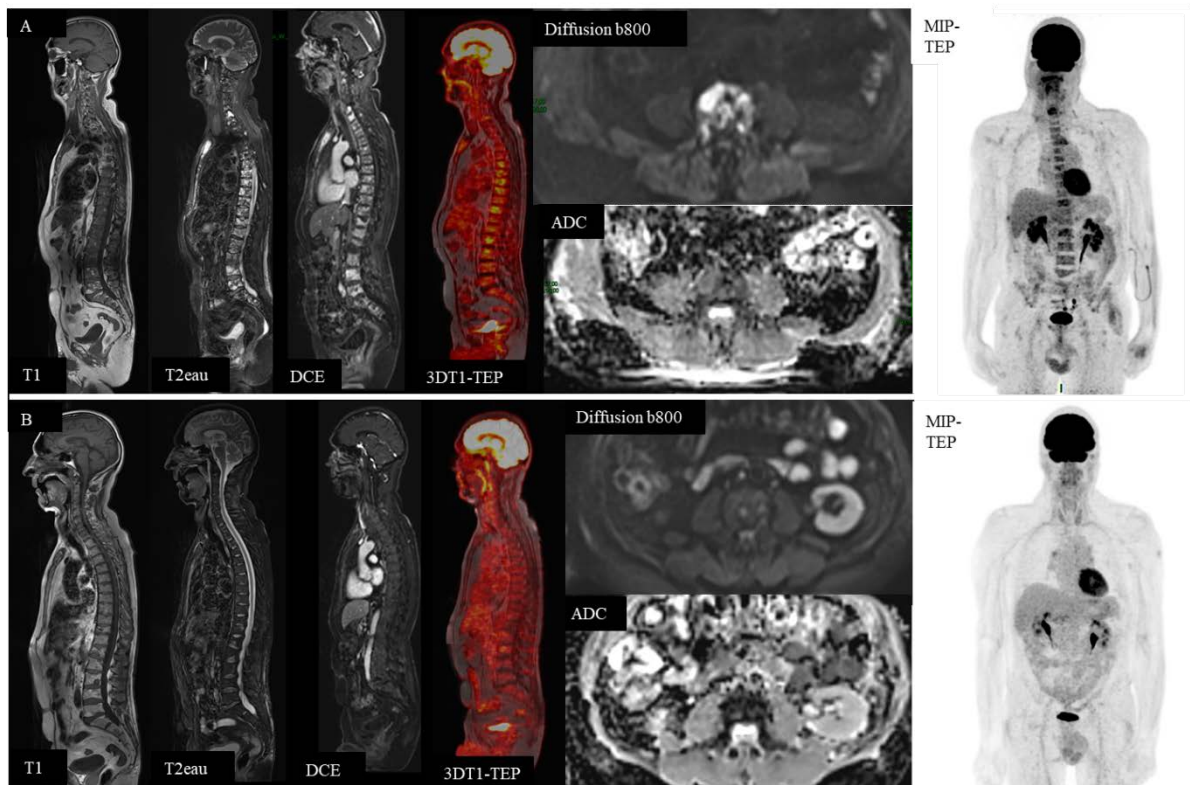
Mais pour évaluer la réponse thérapeutique sur l'infiltration médullaire diffuse en cas de traitement par facteurs de croissance, seule l'amélioration reste interprétable aussi bien en IRM

qu'en ^{18}F -FDG-TEP/TDM. En effet, il existe de nombreux faux positifs liés à une hyperplasie médullaire marquée (22).

L'imagerie au FDG est la meilleure méthode pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des lésions focales. En effet, la diminution de l'hypermétabolisme des cellules cancéreuses apparaît plus précocement que les modifications structurelles en scanner ou IRM, et est la seule à avoir montré une association avec la survie globale sans récurrence et la survie globale des patients (17,22,27,77). Une réponse complète en ^{18}F -FDG-TEP est caractérisée par une disparition des hypermétabolismes focaux et une diminution de la fixation globale de la moelle osseuse inférieure à celle du médiastin. Une réponse partielle en ^{18}F -FDG-TEP est caractérisée par une diminution en taille, nombre et intensité de fixation des lésions.

En IRM, selon les recommandations MY-RADS (26), de manière similaire à l'interprétation de la réponse au traitement en oncologie en général, la normalisation du signal de la moelle osseuse et des lésions focales est caractéristique d'une réponse complète en imagerie. La modification d'un signal normal ou un aspect en « poivre et sel » vers un aspect d'infiltration médullaire diffuse ou l'apparition et/ou augmentation en taille des lésions focales sont caractéristiques d'une progression en imagerie (26).

Figure 12 : Aspect de réponse après traitement systémique d'un MM avec une atteinte osseuse diffuse et focale en ^{18}F -FDG-TEP/IRM



TEP/IRM comprenant une séquence T1, T2w, DCE, 3DT1-TEP, diffusion, ADC et TEP en projection MIP montrant une atteinte osseuse diffuse et focale chez un patient de 51 ans suivi pour un MM (A) avec normalisation de l'imagerie après traitement systémique sur l'ensemble des séquences (B).

La récurrence en imagerie est caractérisée par la réapparition d'un aspect d'infiltration médullaire diffuse et/ou de lésions focales, alors que la moelle osseuse s'était normalisée après traitement.

Cependant, il existe des différences majeures entre l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les autres maladies oncologiques et le MM. Tout d'abord, une stabilité en nombre et en taille des lésions focales ou de l'infiltration médullaire diffuse n'est pas synonyme de stabilité de la maladie. En effet, la réponse en IRM apparaît avec un délai supérieur à la réponse métabolique

en ^{18}F -FDG-TEP où les lésions focales peuvent être inactives malgré la stabilité de l'aspect en IRM. De plus, d'autres modifications en imagerie caractéristiques de réponse partielle dans les autres maladies oncologiques peuvent correspondre à une réponse complète dans le MM. L'apparition d'un halo graisseux périphérique des lésions focales avec une prise de contraste en halo (qui correspond à un front de reconstruction osseux), une disparition progressive de la lésion sans modification en taille, l'absence ou la diminution de la prise de contraste, et la modification d'une infiltration diffuse à un aspect de « poivre et sel » sont souvent associées à une réponse complète (22).

Dutoit et Verstraete ont illustré les modifications post thérapeutiques du MM en IRM (75). Pendant les premiers jours après l'instauration d'un traitement apparaît une nécrose cellulaire accompagnée de remaniements œdémateux et inflammatoires responsables d'une destruction de la membrane cellulaire et d'un transfert de l'eau vers le milieu extra-cellulaire. En IRM, ceci se traduit par une augmentation du signal T2 avec saturation de la graisse (78,79), du signal diffusion avec un effet T2 « shine through » et de l'ADC. Puis s'en suit une deuxième phase avec une recolonisation de l'espace médullaire par de la moelle jaune qui se manifeste par une augmentation du signal en T1, une diminution de l'ADC et du signal T2, avec saturation de la graisse et une diminution du taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse et une normalisation progressive des courbes de rehaussement en DCE qui peuvent évoluer des courbes de type 3 ou 5 vers des courbes de type 1 ou 2. Au bout d'un mois environ après la mise en route du traitement apparaît une reconversion de la moelle avec le développement de moelle rouge entraînant une diminution du signal T1 en IRM.

Après un traitement d'intensification en vue d'une autogreffe de cellules souches, la réponse optimale correspond à une normalisation de l'aspect de la moelle osseuse en IRM et en ^{18}F -FDG-TEP. Cependant, il a été montré que des lésions focales peuvent persister sur l'IRM sans viabilité tumorale. L'apport de l'imagerie fonctionnelle avec les séquences en pondération diffusion et DCE sont prometteuses mais doivent encore être validées par d'autres études. L'utilisation de la ^{18}F -FDG-TEP en complément de l'IRM en ^{18}F -FDG-TEP/IRM semble particulièrement adaptée dans ce contexte.

Des recommandations d'interprétation des résultats et de rédaction de compte rendu avec l'élaboration d'un score d'évaluation de la réponse thérapeutique en imagerie en cinq catégories ont récemment été établies (26).

Tableau 2 : Evaluation de la réponse thérapeutique en IRM selon MY-RADS.

| |
|--|
| <p>1- Très probable réponse thérapeutique : Normalisation du contenu en graisse de la moelle osseuse Diminution non équivoque en nombre et en taille des lésions focales Conversion de zone d'infiltration médullaire en zone discrètement nodulaire et une diminution non équivoque de la charge tumorale Diminution en taille des masses envahissant les parties molles à point de départ osseux Apparition de graisse intra-lésionnelle ou en périphérie des lésions focales Augmentation de la valeur de l'ADC des lésions qui étaient $\leq 1400\mu\text{m}^2/\text{sec}$ à $> 1400\mu\text{m}^2/\text{sec}$ Augmentation de la valeur de l'ADC des lésions focales $\geq 40\%$ avec une disparition des lésions sur les images à haute valeur de b ; modifications morphologiques compatibles avec une stabilité de la maladie ou une réponse Critères de réponse partielle ou réponse complète selon RECIST 1.1 pour les atteintes extra-osseuses.</p> |
| <p>2- Probable réponse thérapeutique Signes en faveur d'une réponse mais insuffisante pour remplir les critères de très probable réponse thérapeutique : Tendance à la diminution en taille et en nombre des lésions focales Une augmentation de l'ADC des valeurs focales inférieures à $1000\mu\text{m}^2/\text{sec}$ mais avec une valeur absolue qui reste inférieure à $1400\mu\text{m}^2/\text{sec}$ Augmentation $>25\%$ mais $<40\%$ de l'ADC des lésions focales avec une diminution de l'intensité des lésions focales sur les images à b élevé ; aspect morphologique stable ou compatible avec une réponse Absence des critères de réponse partielle ou réponse complète selon RECIST 1.1 pour les atteintes extra-osseuses.</p> |
| <p>3- Aspect stable Pas de modification de l'imagerie</p> |
| <p>4- Probable progression de la maladie Signes en faveur d'une progression mais insuffisants pour remplir les critères de très probable progression Apparition d'une ou plusieurs lésions équivoques Pas de modification en taille mais diminution des valeurs d'ADC compatible avec une progression de la maladie <i>Récidive</i>: réapparition de lésions anciennement disparues ou augmentation en taille des lésions Présence d'un envahissement intracanalair par une lésion tissulaire responsable d'un rétrécissement du sac dural sans symptôme neurologique et ne nécessitant pas de radiothérapie ciblée Absence de critères de progression de la maladie selon RECIST 1.1 pour les atteintes extra-osseuses</p> |
| <p>5-Très probable progression de la maladie Apparition d'une fracture pathologique responsable d'une compression neurologique nécessitant une prise en charge chirurgicale ou une radiothérapie ciblée Apparition de lésions focales non équivoques de plus de 5 à 10mm de diamètre ou une infiltration médullaire diffuse Augmentation en taille et/ou en nombre non équivoque des lésions focales Progression d'une atteinte focale en atteinte diffuse Apparition ou augmentation en taille des lésions extra-osseuses Apparition de lésions/régions en hypersignal diffusion à b élevée et avec des valeurs d'ADC entre $600-1000\mu\text{m}^2/\text{sec}$</p> |

1.6.4 Recherche et évaluation des complications associées au gammopathies monoclonales

Les gammopathies monoclonales sont associées à de nombreuses complications qui peuvent être liées à la maladie elle-même, le traitement, les comorbidités ou une combinaison de ces facteurs. L'infection des voies aériennes et les infections urinaires sont les principales causes de mortalité (80). Environ 40% des patients avec un MM auront des fractures vertébrales dans l'année du diagnostic (81). Les complications neurologiques sont des urgences diagnostiques et thérapeutiques et peuvent être liées à une épidurite, une compression par envahissement tumoral plasmocytaire ou secondaire à une fracture vertébrale (8).

1.7 Rédaction du compte rendu

Afin d'améliorer la qualité de la transmission de l'information et la communication avec les hématologues, il a été élaboré des recommandations sur l'élaboration des compte rendus pour l'évaluation des gammopathies monoclonales MY-RADS en IRM.

Figure 13 : Exemple de compte rendu type de ^{18}F -FDG-TEP/IRM

^{18}F -FDG-TEP/IRM corps entier

Indication:

Technique:

Protocole d'imagerie utilisé et séquences complémentaires éventuelles.

Résultats:

Comparaison avec les examens précédents

EVALUATION DE L'ATTEINTE OSSEUSE

Analyse de la moelle osseuse dans son ensemble:

Aspect homogène ou hétérogène de la moelle osseuse

Le signal de la moelle osseuse en T1 pour l'âge

Le signal de la moelle osseuse en T2 avec saturation de la graisse par rapport au muscles

La valeur médiane de l'ADC de la moelle obtenue à partir de trois mesures en dehors de lésion focale

Le taux de rehaussement médian de la moelle osseuse obtenue à partir de 3 ROI vertébral en dehors de lésion focale et le type de courbe de rehaussement.

Fixation TEP: homogène et inférieure à la fixation du médiastin, hétérogène avec des zones de fixation supérieure à la fixation du médiastin, homogène et fixation supérieure à la fixation du médiastin, homogène et supérieure à la fixation du foie

Analyse des lésions focales:

Evaluer la sévérité de l'atteinte des lésions focales:

-Absence de lésions focales

-Présence d'une lésion focale unique

-2 à 4 lésions focales

-5 à 20 lésions focales

-plus de 20 lésions focales

Choisir jusqu'à cinq lésions cibles de préférence hypermétabolique en TEP : mesures, aspect en IRM et SUV

EVALUATION DE L'ATTEINTE EXTRA-OSSEUSE

Identifications et mesure de la taille des lésions

RECHERCHE DE COMPLICATION

Fractures vertébrales : aspect porotique ou pathologique

Complications neurologiques

Complications infectieuses

EN CAS D'EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

En IRM,

1- Très probable réponse thérapeutique

2- Probable réponse thérapeutique

3- Aspect stable

4- Probable progression de la maladie

5- Très probable progression de la maladie

En TEP,

1-Aspect de réponse complète

2-Aspect de réponse partielle

3-Aspect stable

4-Aspect de progression de la maladie

Evaluation du sternum et de la crête iliaque: Est-ce que le myélogramme et/ou la biopsie médullaire osseuse peuvent être représentatif de l'infiltration médullaire?

Les incidentalomes

Conclusion

Pattern:

-normal

-aspect d'infiltration médullaire en « poivre et sel », diffuse modérée, sévère, ou micronodulaire (lésions inférieures à 5mm de diamètres)

-atteinte(s) focale(s)

-atteinte(s) focale(s) et aspect d'infiltration médullaire diffuse

Evaluation de la réponse thérapeutique en IRM et TEP

Complications

Deuxième partie : L'étude clinique

1.8 L'Introduction

L'imagerie en coupe telle que le scanner, l'IRM et le ^{18}F -FDG-TEP/TDM ont une bonne sensibilité et spécificité pour détecter l'infiltration médullaire diffuse et les lésions focales dans le MM (30,82–86), et sont maintenant recommandés à la place du bilan radiographique standard (87).

En 2003, l'IMWG a intégré les résultats de l'IRM et du ^{18}F -FDG-TEP dans le système de stadification Durie-Salmon PLUS (54,88). L'IRM et la ^{18}F -FDG-TEP/TDM peuvent être utilisées pour évaluer l'infiltration médullaire diffuse et les lésions focales (28,89–91) qui sont des importants facteurs pronostiques dans le MM (27,60,92,93). L'utilisation de la classification Durie-Salmon PLUS pour l'évaluation initiale des patients s'est avérée être mieux corrélée à la survie sans progression et la survie globale des patients que l'évaluation initiale avec la classification Durie-Salmon, qui utilise un bilan radiographique standard (94). En 2019, l'IMWG a donc préconisé l'utilisation successive de l'imagerie corps entier par TDM base-dose, l'IRM corps entier, et la ^{18}F -FDG-TEP/TDM (12).

Dans un essai prospectif chez des patients atteints de MM, Moreau et al (64) n'ont trouvé aucune différence pour la détection d'une atteinte osseuse entre le ^{18}F -FDG-TEP/TDM et l'IRM corps entier (utilisant des séquences en pondération T1 et T2 avec suppression du signal de la graisse) au bilan initial de patients avec un MM. Les résultats de cette étude ont également montré que la normalisation de l'imagerie métabolique en ^{18}F -FDG-TEP était fortement corrélée à la survie sans progression et à la survie globale. Dans leur cohorte, le groupe de patients avec une normalisation de l'imagerie en IRM corps entier et l'imagerie métabolique avait la meilleure

survie sans progression soulignant l'intérêt potentiel de leur combinaison pour l'évaluation de la réponse au traitement.

En plus des séquences en pondération T1 et T2 avec saturation de la graisse, les séquences DCE-CE et plus particulièrement DWI-CE ont montré beaucoup de potentiel pour estimer l'infiltration médullaire diffuse et détecter les lésions focales (34,68,71,95–100). C'est pourquoi des recommandations récentes préconisent désormais d'inclure la séquence DWI-CE dans les protocoles d'IRM-CE (26).

La TEP/IRM est une nouvelle modalité d'imagerie prometteuse pour la recherche d'atteinte osseuse chez les patients atteints d'une gammopathie monoclonale car elle permet l'acquisition simultanée de séquences morphologiques (T1, T2 avec saturation de la graisse), fonctionnelles (les séquences DWI-CE et DCE-CE) et métaboliques (^{18}F -FDG-TEP). Bien que l'IRM et l'imagerie métabolique utilisant la ^{18}F -FDG-TEP ont été étudiées et comparées séparément, les performances diagnostiques et le protocole optimal d'imagerie en ^{18}F -FDG-TEP/IRM pour détecter une atteinte osseuse chez les patients avec une gammopathie monoclonale n'ont pas encore été étudiés.

L'objectif de cette étude était de déterminer le protocole optimal d'imagerie hybride et fonctionnelle en ^{18}F -FDG-TEP/IRM pour détecter et évaluer l'atteinte osseuse initiale des patients suspects de MM ou avec un MM.

1.9 Patients et méthodes :

Cette étude rétrospective monocentrique a été approuvée par un comité local d'éthique et d'examen institutionnel (CERIM, numéro d'approbation CRM-1912-048). Tous les patients ont été informés par écrit du protocole et des objectifs de l'étude.

1.9.1 Patients

Tous les patients consécutifs adressés à notre service pour une ^{18}F -FDG-TEP/IRM entre le 15/07/2017 et 15/07/2019 à la recherche d'une atteinte osseuse chez des patients avec une gammopathie monoclonale suspects de MM ou avec un MM confirmé étaient éligibles.

Ont été inclus tous les patients naïfs de tout traitement au moment de la réalisation de la ^{18}F -FDG-TEP/IRM et avec au moins un an de suivi après la réalisation de l'examen comprenant un examen clinique, des analyses biologiques ainsi qu'une imagerie ciblée pour les lésions focales équivoques ou une imagerie du corps entier (une TDM base dose, une ^{18}F -FDG-TEP/TDM, une IRM-CE, ou une ^{18}F -FDG-TEP/IRM) pour les patients atteints de plasmocytome, d'un MM indolent, ou un MM. Ont été exclus de notre étude tous les patients avec une hémoglobinopathie pouvant être responsable d'une hyperplasie médullaire, d'un cancer métastatique actif, d'un cancer solide non métastatique mais en cours de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie et les malignités hématologiques actives autres que le spectre des gammopathies monoclonales.

145 patients étaient éligibles parmi lesquels 41 patients ont été exclus (24 patients avaient reçu un traitement avant la réalisation de l'examen ^{18}F -FDG-TEP/IRM, le protocole d'imagerie était incomplet pour 10 patients, 3 patients avaient une drépanocytose, 2 patients avaient un lymphome actif et 2 patients avaient un cancer solide métastatique actif) pour un total de 104 patients inclus.

1.9.2 Paramètres cliniques et biologiques

Lorsqu'ils étaient disponibles, les paramètres biologiques utilisés pour la classification de Durie-Salmon, le taux de plasmocytes dystrophiques sur un prélèvement médullaire, le système international de stadification (ISS) et l'ISS révisé ont été recueillis dans la base de données

électronique des patients de l'hôpital. Ont également été recueillis la créatininémie, la calcémie, l'hémoglobémie, l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires.

1.9.3 Le protocole d'acquisition utilisé en ^{18}F -FDG-TEP/IRM

Les examens ont été effectués avec un système 3 Tesla TEP/IRM de 52 canaux (Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne). La couverture du corps entier (vertex à mi-cuisses) a été obtenue grâce à une acquisition en cinq paliers de régions du corps contiguës en utilisant l'antenne tête, l'antenne cervicale, deux antennes de surface antérieure sur le thorax et l'abdomen et enfin les antennes postérieures intégrées à la table. Une moyenne de 4 Mbq/kg de ^{18}F -FDG a été injectée une heure avant l'examen et les patients devaient jeûner pendant au moins 6 heures avant l'injection et avoir un faible taux de glucose dans le sang (1,5 g/l). Le Protocole consistait en l'acquisition simultanée des séquences T1-MRAC-DIXON en utilisant des techniques d'imagerie parallèle, l'acquisition ^{18}F -FDG-TEP et les séquences diffusion corps entier avec 3 valeurs de b (50, 400 et 800 s/mm²). Puis, les acquisitions T2 DIXON et échos de spin turbo T1 dans les plans sagittaux et coronaux et DCE-CE avant et après injection de chélate de gadolinium (0,2 cc/kg Dotarem; Laboratoire Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) dans le plan coronal. Le temps médian d'acquisition était de 56 minutes [45-88 minutes]. Le tableau 1 détaille les paramètres d'acquisition et la figure 1 illustre les séquences utilisées pour la collecte des données.

Tableau 3 : Paramètres d'acquisitions de la TEP/IRM corps entier.

| Paramètres d'acquisitions de la TEP/IRM corps entier | | | | | | | | |
|--|--|----------------|-----------|---|----------------|-------------|---|--------------------|
| Séquence | T1 DIXON MRAC | Diffusion | T2 DIXON | | T1 DIXON | T1 DIXON | 3D T1 VIBE | TEP |
| Nombre de paliers | 5 | 5 | 3 | 3 | 3 | | 3 | 5 |
| Plan d'acquisition | Axial | Axiale | Sagittal | Coronal | Sagittal | Coronal | Coronal | Axial |
| Respiration | Déclenchement respiratoire à l'étage thoracique et déclenchement diaphragmatique à l'étage abdominal | | | Déclenchement diaphragmatique à l'étage abdominal | | | Apnée | |
| Valeur de b | - | 0 - 400 - 800 | - | - | - | - | | - |
| Facteur d'imagerie parallèle | 4 | 2 (SMS) | 2 | 2 | 2 | 2 | 6 | - |
| | Caipirinha | | | | | | Caipirinha | |
| Temps de répétition (TR) (ms) | 3,90 | 3000 | | | | | | 180sec par station |
| Temps d'écho (TE) (ms) | 1,23-2,46 | 57 | 67 | 71 | 9.4 | 10 | 1,23/2,46 | |
| Epaisseur des coupes (mm) | 5 | 5 | | | | | | 5 |
| Nombre de coupes | 88 par station | 42 par station | 20 | 50 par station | 20 par station | 50 | 112/par station | - |
| Suréchantillonnage (mm) | 0 | 0 | 0 | 20% | 0 | 20% | 20% | - |
| Matrice | 384 | 144 | 320 | 320 | 320 | 320 | 128/192/160 | - |
| Champ de vue (mm) | 500 | 380 | 400 | 460 | 400 | 380 | 295/450/160 | 500 |
| Résolution spatiale native (mm) | 1,7x1,3 | 2,6x2,6 | 1,56x1,25 | 1,8x1,44 | 1,56x1,25 | 1,48x1,19 | Station 1 : 2,88x2,30 Station 2 : 2,93x2,34 Station 3 : 2,89x2,31 | 2,34x2,34 |
| Résolution spatiale reconstruite (mm) | 1,3x1,3 | 2.6x2,6 | 1.25x1,25 | 1.44x1,44 | 1,25x1,25 | 1,19x1,19 | Station 1 : 2,3x2,3 Station 2 : 2,34x2,34 Station 3 : 2,31x2,31 | 2,34x2,34 |
| Injection | - | - | - | - | - | - | Gadolinium 2cc/kg | FDG 18 4Mbg/kg |
| Acquisition TEP simultanée | Yes | | No | | | No | | 5 stations |
| Suppression de la graisse | No SPAIR | | No SPAIR | | | DIXON SPAIR | | - |

Caipirinha: Controlled Aliasing in Parallel Imaging Results in Higher Acceleration

SPAIR: Spectral Attenuated Inversion Recovery

MRAC: MRI-based attenuation correction

Figure 14 : Illustration des images obtenues avec le protocole de ^{18}F -FDG-TEP/IRM utilisé pour l'étude.

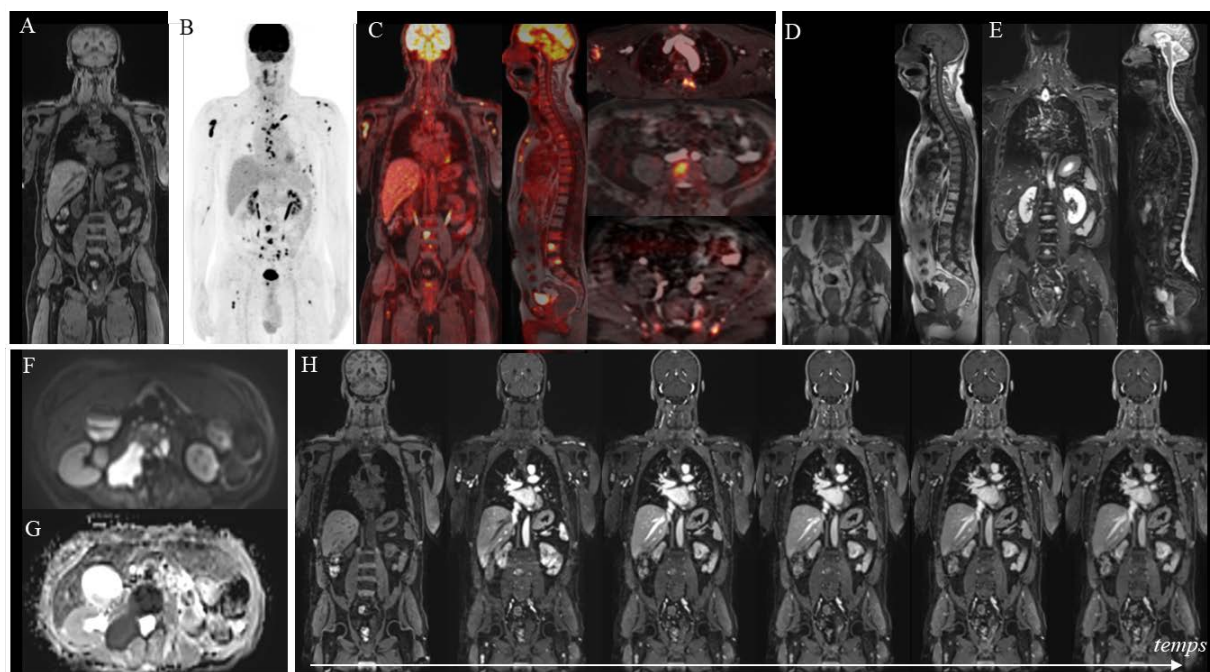


Illustration des images obtenues en ^{18}F -FDG-TEP/IRM pour l'évaluation initiale d'un patient de 61 ans récemment diagnostiqué avec un MM incluant les séquences : 3D-T1-MRAC-DIXON dans le plan coronal (A), l'acquisition ^{18}F -FDG TEP MIP dans le plan coronal (B), et leur fusion 3DT1-TEP dans les trois plans (C); T1 (D) et T2 DIXON eau (E) dans les plans sagittaux et coronaux, images en pondération diffusion b 800 mm^2/s (F), cartographie de l'ADC dans le plan axial (G) ; images DCE-CE obtenu dans le plan coronal (H).

1.9.4 Les protocoles d'imagerie corps entier étudiés

Afin de déterminer le protocole optimal d'imagerie hybride et fonctionnelle en ^{18}F -FDG-TEP/IRM, nous avons comparé les quatre combinaisons de séquences suivantes : L'IRM corps entier (IRM-CE) incluant les séquences en pondération T1, T2DIXON eau (T1T2eau), et DWI-CE ; la fusion hybride entre les images 3D-T1-MRAC-DIXON et ^{18}F -FDG-TEP (3DT1-TEP) ; la combinaison de l'IRM-CE et les images 3DT1-TEP (TEP/IRM-CE) ; et l'apport de l'adjonction des images DCE-CE au protocole de TEP/IRM-CE (DCE-TEP/IRM-CE).

Toutes les données ont été anonymisées, randomisées et examinées indépendamment. Deux paires de radiologues et de médecins nucléaires (respectivement Robert Burns 4 ans d'expérience avec Mojdeh Tofighi plus de 20 ans d'expérience et Sébastien Mulé 7 ans d'expérience avec Emmanuel Itti plus de 20 ans d'expérience) ont passé en revue les combinaisons de séquences de manière conjointe. La lecture des protocoles était en aveugle des données cliniques et du diagnostic final retenu.

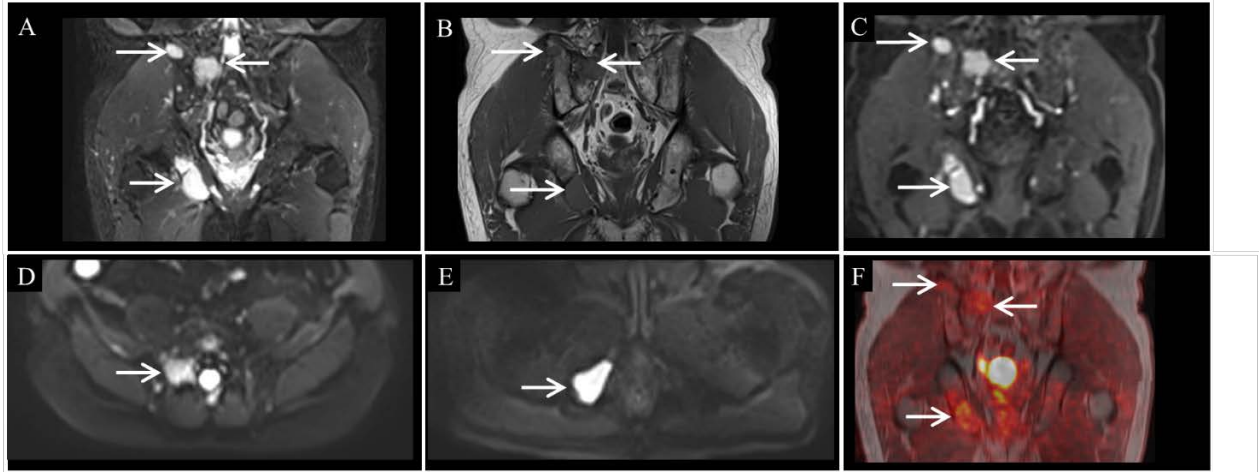
Les discordances entre les paires de lecteurs ont été revues de manière consensuelle afin d'obtenir un consensus pour l'analyse.

1.9.5 L'évaluation des lésions focales

Les lecteurs ont compté le nombre de lésions focales (de plus de 5 mm de diamètre) (2) jusqu'à un maximum de 20 pour chaque combinaison de séquence. S'il y avait plus de 20 lésions, le nombre de lésions focales retenu était de 20. Nous avons élaboré une stadification en fonction du nombre de lésions focales détectées qui s'est inspirée de la classification de Durie Salmon PLUS (65). Le stade 0 était défini par l'absence de lésions focales, le stade 1A par la présence d'une lésion focale, le stade 1B entre 2 et 4 lésions focales, le stade 2 entre 5 et 19 lésions, et le stade 3 par 20 lésions focales ou plus. Un stade pour chaque combinaison de séquence et pour la norme de référence a été attribué à chaque patient. Une lésion focale a été définie comme une anomalie focale en hyposignal T1 et un hypersignal T2 avec saturation de la graisse correspondante sur les séquences T1T2eau, un hypersignal diffusion se renforçant sur les images à b élevé (800s/mm²) sur les séquences DWI-CE (22), une prise de contraste artérielle intense et homogène focale sur les séquences DCE-CE (101) et par une fixation focale du ¹⁸F-FDG de la moelle osseuse franchement plus élevée que le reste de moelle osseuse pour les séquence 18F-FDG-TEP (64). Pour les différentes combinaisons de séquences, une lésion focale était retenue, si visible, sur au

moins une des séquences. La figure 15 illustre un exemple de lésion focale sur chaque séquence. Une atteinte osseuse de type focal a été définie par la présence d'au moins 2 lésions focales.

Figure 15 : Aspects des lésions focales sur les images obtenues en ^{18}F -FDG-TEP/IRM



Exemple d'un patient de 71 ans atteint d'un MM avec des lésions focales (flèches) de l'ischion droit, de l'ilium droit et de l'aileron sacrée droit sur chaque séquence d'imagerie dans le protocole de ^{18}F -FDG-TEP/IRM : T2 DIXON eau dans le plan coronal (A), T1 coronal (B), la phase artérielle du DCE-CE dans le plan coronal (C), diffusion dans le plan axial à $b50\text{s/mm}^2$ et $b800\text{s/mm}^2$ (D et E), 3DT1-TEP (F). ¹

1.9.6 Évaluation de l'infiltration médullaire diffuse

La présence d'une infiltration médullaire diffuse a été évaluée en fonction du signal de la moelle osseuse pour les séquences T1T2eau (32), de l'ADC pour la DWI-CE (34), du rehaussement maximal de la moelle osseuse pour DCE-CE (34), et du motif de fixation de la moelle osseuse pour la ^{18}F -FDG-TEP (64). La moelle osseuse était considérée comme normale en T1T2eau si l'intensité du signal de moelle osseuse en T1 était supérieure à l'intensité de signal des disques intervertébraux et en T2eau inférieure à l'intensité du signal des muscles. Une infiltration médullaire diffuse était retenue sur les séquences T1T2eau si le signal de la moelle osseuse en T2eau était supérieur de manière homogène ou hétérogène à celui de l'intensité du signal des muscles avec une hypointensité correspondante en pondération T1 (65). Pour les séquences

DWI-CE et DCE-CE, les mesures de l'ADC et du taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse ont été effectuées en utilisant des régions d'intérêt de 1 cm de diamètre positionné sur la partie postérieure de l'ilium, de la vertèbre lombaire la plus basse possible, et la vertèbre thoracique la plus basse possible, et en évitant les lésions focales. Les valeurs moyennes de l'ADC et du rehaussement maximal de la moelle osseuse ont été calculées à partir de ces mesures. Les valeurs seuils optimales pour détecter une infiltration médullaire diffuse à partir de la moyenne des mesures d'ADC et de la moyenne des taux de rehaussements maximaux de la moelle osseuse ont été calculées à partir d'une fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC). Pour les images ^{18}F -FDG-TEP, l'absence d'infiltration médullaire diffuse a été définie par une fixation homogène et inférieure à la fixation du foie et la présence d'une infiltration médullaire diffuse par une fixation globalement hétérogène ou supérieure à celle du foie.

Pour l'analyse des combinaisons de séquences, une atteinte osseuse diffuse a été considérée comme présente s'il y avait des signes d'atteinte osseuse diffuse sévère sur une séquence ou anormale sur au moins deux séquences dont une modérée.

1.9.7 La norme de référence

Tous les patients inclus ont bénéficié d'examens de routine et d'au moins un an de suivi après la réalisation de l'examen de ^{18}F -FDG-TEP/IRM, comprenant un examen clinique, des analyses biologiques ainsi qu'une imagerie ciblée pour les lésions focales équivoques ou une imagerie du corps entier (une TDM base dose, une ^{18}F -FDG-TEP/TDM, une IRM-CE, ou une ^{18}F -FDG-TEP/IRM) pour les patients atteints de plasmocytome, d'un MM indolent, ou un MM. Les lecteurs ont construit de manière consensuelle une norme de référence pour déterminer s'il existait réellement une atteinte osseuse focale et/ou une infiltration médullaire diffuse. Cette norme de référence a été établie à partir de l'analyse de tous les examens d'imagerie, les données

biologiques, et histologiques disponibles(11). Il s'agit de la meilleure preuve réalisable en l'absence de preuves histologiques systématiques. En ce qui concerne les lésions focales, les vrais positifs ont été définis par l'observation de la progression de la lésion sans thérapie systémique, ou par un aspect de réponse de la lésion suite à une thérapie systémique. Les lésions focales faussement positives ont été définies par la démonstration de son origine bénigne par la corrélation avec d'autres études d'imagerie, leur stabilité dans le temps en taille et en aspect ou par étude histologique. Les faux négatifs ont été définis par l'échec de la détection d'une lésion focale (non vu ou non visible) par une technique, mais évidente sur une autre technique et confirmée par les données biologiques, l'imagerie, et le suivi. En ce qui concerne l'infiltration médullaire diffuse, les vrais positifs et vrais négatifs ont été confirmés par les données biologiques et d'imagerie initiales et de suivi.

1.9.8 Analyse statistique

Une analyse de la variance (ANOVA) a été utilisée pour vérifier si la différence entre le nombre de lésions focales détectées (vrais positifs, et faux positifs) sur chaque combinaison de séquence était significative. Les comparaisons post hoc deux à deux du nombre de vrais positifs détectés pour chaque combinaison de séquences ont été réalisées à l'aide d'un test Student-Newman-Keuls.

Les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité et exactitude) pour chaque combinaison de séquences pour détecter une atteinte osseuse focale et une infiltration médullaire diffuse par rapport à la norme de référence ont été calculées et les combinaisons de séquences ont été comparées deux à deux à l'aide d'un test exact de Fisher.

Pour la stadification basée sur le nombre de lésions focales détectées, les combinaisons de

séquences ont été classées à l'aide d'un coefficient de kappa par rapport à notre norme de référence.

Des courbes ROC pour chaque séquence individuelle pour détecter une infiltration médullaire diffuse par rapport à notre norme de référence ont été utilisées pour déterminer la sensibilité, la spécificité et les aires sous la courbe (ASC), avec des intervalles de confiance de 95 % (IC) ainsi que des valeurs seuil optimales pour les valeurs d'ADC et pour le taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse. Des comparaisons deux à deux des courbes ROC ont été effectuées avec un test d'égalité du χ^2 .

Les accords inter-observateurs pour chaque combinaison de séquence pour détecter une atteinte osseuse focale ou diffuse de la moelle osseuse ont été calculés à l'aide d'un coefficient de Kappa.

L'accord a été interprété comme suit : 0,20 = pauvre, 0,21–0,40 = juste, 0,41–0,60 = modéré, 0,61–0,80 = bon, et $\geq 0,81$ = très bon (102).

Une valeur $p < 0,05$ indique une significativité statistique pour tous les tests.

1.10 Résultats

1.10.1 Caractéristiques démographiques des patients

Le tableau 4 détaille les caractéristiques démographiques des patients.

Tableau 4 Caractéristiques démographiques des patients.

| Les données sont présentées en Nb. (%) | |
|---|----------------|
| Caractéristiques des patients | |
| Hommes | 49 (47%) |
| Femmes | 55 (53%) |
| Âge médian | 64 [29,7-80,5] |
| Type d'immunoglobulines monoclonales | |
| IgG | 63 (61) |
| IgA | 20 (19) |
| Chaines légères | 14 (13) |
| Non-sécrétant | 2 (2) |
| Non disponible | 5 (5) |
| GMSI | 19 (18) |
| Plasmocytome solitaire | 2 (2) |
| MM indolent | 9 (9) |
| MM | 74 (71) |
| Stade ISS quand disponible pour les patients atteints d'un MM indolent ou d'un MM | 61 (59) |
| ISS stade 1 | 28 (27) |
| ISS stade 2 | 18 (17) |
| ISS stade 3 | 15 (14) |
| Anémie (hémoglobininémie <100 g/L) | 41 (40) |
| Insuffisance rénale (clairance de la créatinine <40 mL par min ou créatininémie >177 µmol/L (>2 mg/dL)) | 9 (9) |
| Hypercalcémie (calcémie >2,75 mmol/L (>11 mg/dL)) | 16 (15) |
| Taux médian de plasmocytes dystrophiques, %, intervalles | 18 [0-94] |

1.10.2 Évaluation des lésions focales

Le tableau 5 détaille le nombre total de lésions focales, de vrais positifs, de faux positifs, et faux négatifs pour chaque combinaison de séquences.

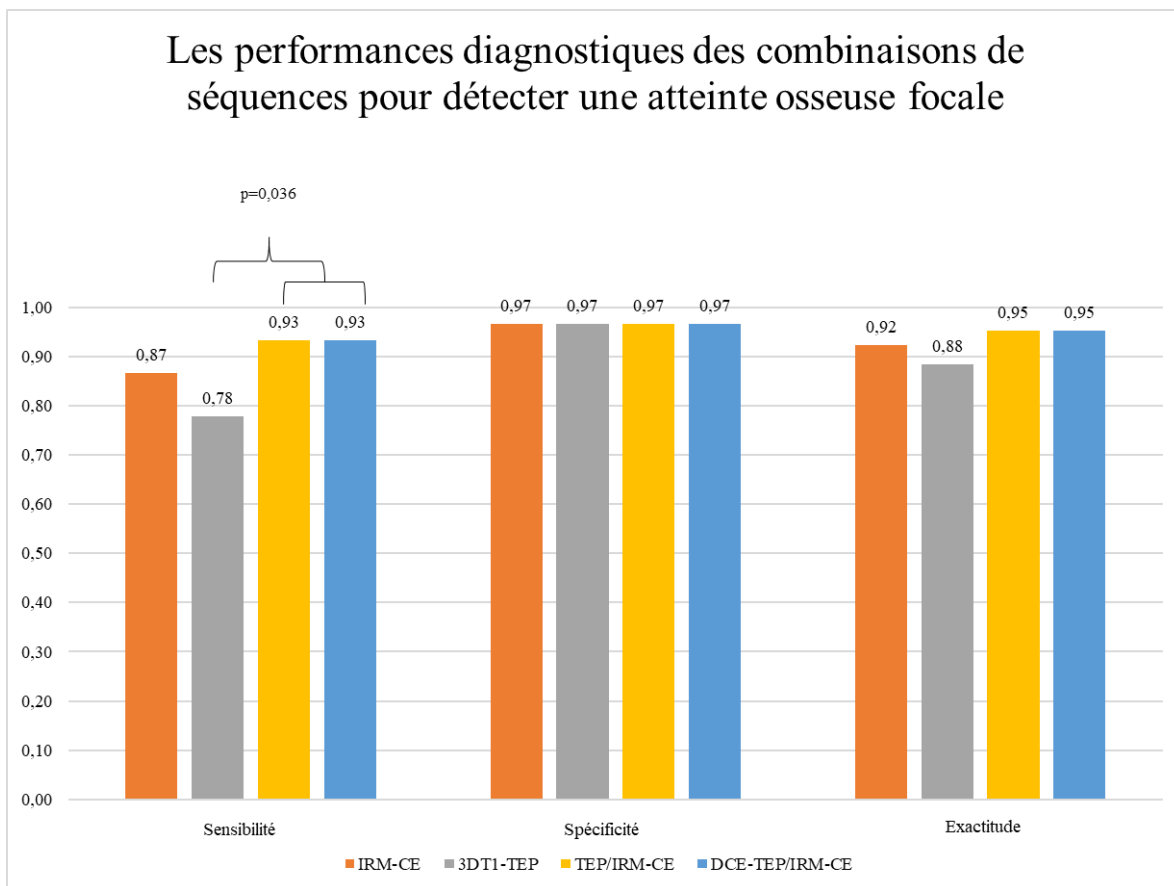
Tableau 5 Nombre total de lésions focales détectées, de vrais positifs, de faux positifs, et faux négatifs pour chaque combinaison de séquences.

| Combinaison de séquences | Norme de référence | IRM-CE | 3DT1-TEP | TEP/IRM-CE | DCE-TEP/IRM-CE |
|-----------------------------------|--------------------|--------|----------|------------|----------------|
| Nombre total de lésions détectées | 690 | 560 | 358 | 649 | 649 |
| Faux positifs | n/a | 8 | 10 | 8 | 8 |
| Faux négatifs | n/a | 138 | 342 | 49 | 49 |
| Vrais positifs | n/a | 552 | 348 | 641 | 641 |

Il y avait un total de 690 vraies lésions focales selon notre norme de référence. TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE ont détecté significativement plus de vraies lésions focales que 3DT1-TEP (552 vs 348, $p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le nombre de vraies lésions focales détectées entre toutes les autres combinaisons de séquences. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre le nombre de faux positifs détectés par les différentes combinaisons de séquences.

A l'échelle du patient, la figure 16 détaille les performances diagnostiques de chaque combinaison de séquences pour détecter une atteinte osseuse focale, et détaille les valeurs de p significatives pour leur comparaison deux à deux.

Figure 16 : Les performances diagnostiques des combinaisons de séquences pour détecter une atteinte osseuse focale.



TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE avaient une sensibilité significativement meilleure que 3DT1-TEP (sensibilité de 93% et 93% vs 78% respectivement avec $p=0,036$) pour détecter la présence d'une atteinte osseuse focale. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative de spécificité ou d'exactitude entre les combinaisons de séquences.

En ce qui concerne la stadification basée sur le nombre de lésions focales détectées, le tableau 6 détaille les différences de stadifications entre les combinaisons de séquences et la norme de référence.

Tableau 6 : Les différences de stadifications entre les combinaisons de séquences et la norme de référence.

| Stade | IRM-CE | 3DT1-TEP | TEP/IRM-CE | DCE-TEP/IRM-CE |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Nombre de patients avec stade identique au stade de la norme de référence | 87 | 72 | 95 | 95 |
| Nombre de patients avec un stade sous-estimé par rapport au stade de la norme de référence | 14 | 32 | 6 | 6 |
| stade 0 vs stade 1A | 1 | 2 | 1 | 1 |
| stade 0 vs stade 1B | 1 | 2 | 0 | 0 |
| stade 0 vs stade 2 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| stade 0 vs stade 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| stade 1A vs stade 1B | 2 | 2 | 1 | 1 |
| stade 1A vs stade 2 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| stade 1A vs stade 3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| stade 1B vs stade 2 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| stade 1B vs stade 3 | 2 | 4 | 1 | 1 |
| stade 2 vs stade 3 | 4 | 12 | 1 | 1 |
| Nombre de patients avec un stade surestimé par rapport au stade de la norme de référence | 3 | 2 | 3 | 3 |
| stade 1A vs stade 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| stade 1B vs stade 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| stade 1B vs stade 1A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| stade 2 vs stade 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| stade 2 vs stade 1A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| stade 2 vs stade 1B | 1 | 0 | 1 | 1 |
| stade 3 vs stade 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| stade 3 vs stade 1A | 0 | 0 | 0 | 0 |
| stade 3 vs stade 1B | 0 | 0 | 0 | 0 |
| stade 3 vs stade 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Valeur du Kappa par rapport à la norme de référence | 0,75 [0,64 ; 0,87] | 0,51 [0,41 ; 0,62] | 0,87 [0,75 ; 0,99] | 0,87 [0,75 ; 0,99] |

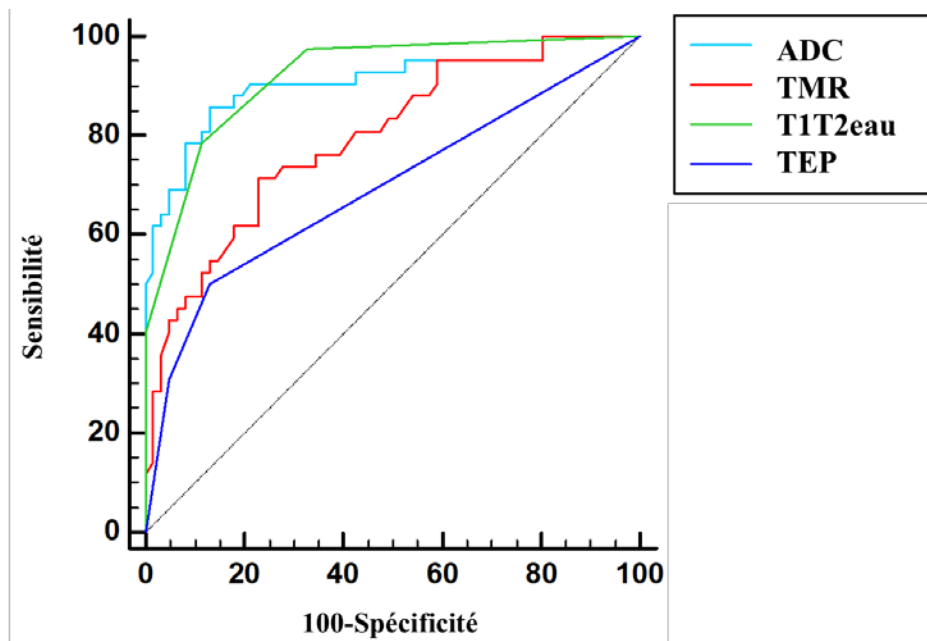
IRM-CE, 3DT1-TEP, TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE ont sous-estimé le stade de la maladie pour 14, 32, 6 et 6 patients respectivement et surestimé le stade pour 3, 2, 4 et 4 patients respectivement. TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE avaient tous deux la meilleure corrélation avec la norme de référence ($k=0,87$ 95 %, IC= [0,75-0,99] et $k=0,87$, 95% IC= [0,75-0,99]) suivis par IRM-CE ($k=0,75$ 95% IC= [0,64-0,87]) et 3DT1-TEP ($k=0,51$, 95% IC= [0,41-0,62]).

Les accords inter-observateurs pour détecter la présence d'une atteinte osseuse focale sur IRM-CE et 3DT1-TEP étaient bons ($k=0,76$ [0,64 ; 0,89] et $k=0,8$ [0,69 ; 0,92], respectivement). Pour TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE, les accords inter-observateurs étaient très bons ($k=0,9$ [0,82 ; 0,99], $k=0,9$ [0,82 ; 0,99], respectivement).

1.10.3 Évaluation de l'infiltration médullaire diffuse

42 (40%) patients avaient une infiltration médullaire diffuse selon la norme de référence. La figure 17 illustre les courbes ROC des séquences individuelles pour détecter une infiltration médullaire diffuse.

Figure 17 : Courbes ROC de chaque séquence individuelle.



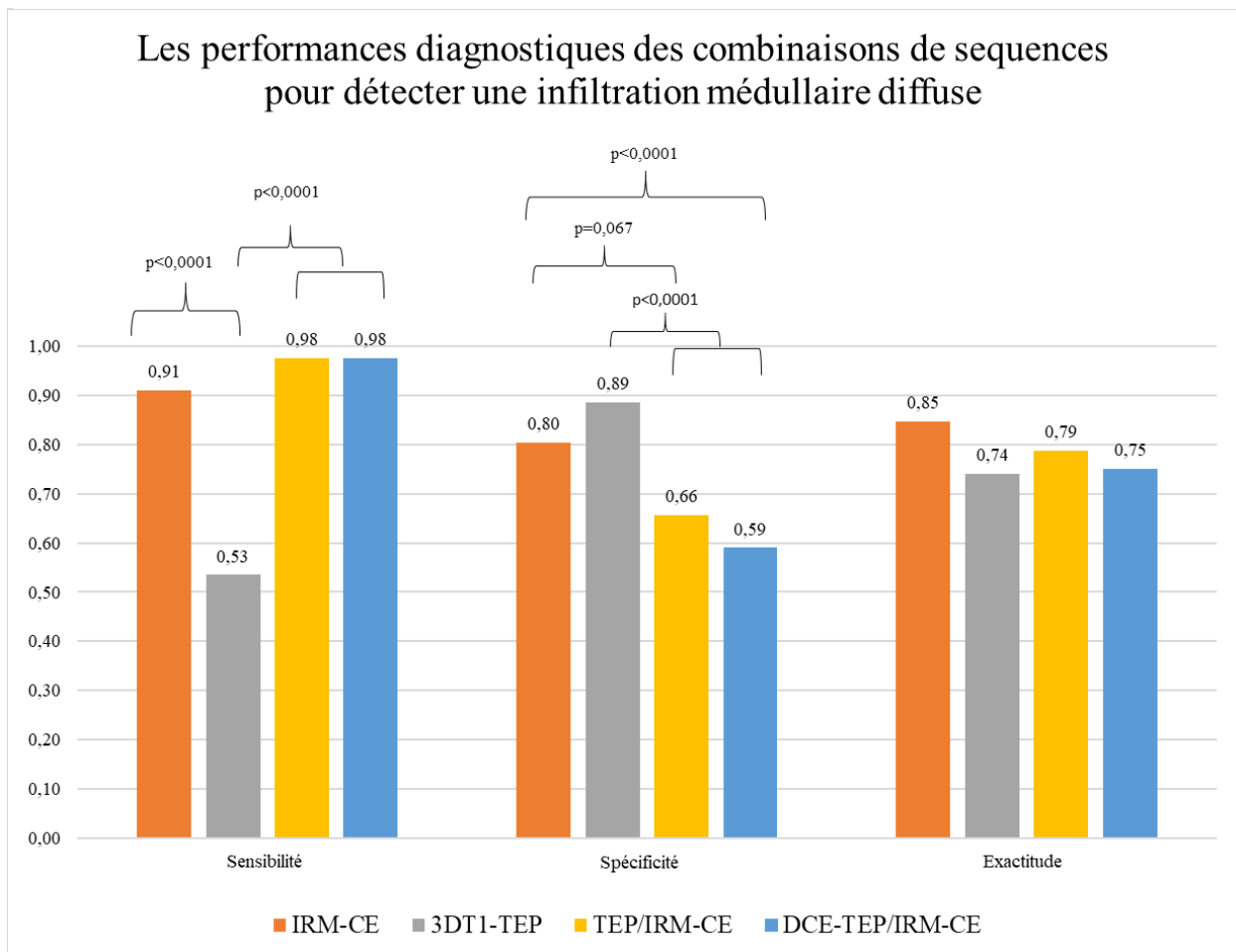
Courbes ROC de la performance diagnostic des séquences individuelles pour détecter une infiltration médullaire diffuse. ASC ADC = 0,91 [0,84 ; 0,96], ASC du taux de maximal rehaussement de la moelle osseuse (TMR) = 0,8 [0,7 ; 0,87], ASC T1T2eau = 0,92 [0,84 ; 0,96], et ASC TEP = 0,7 [0,6 ; 0,78].

Les ASC de T1T2eau, de l'ADC, du taux de rehaussement maximal, et de l'évaluation en ^{18}F -FDG-TEP étaient de 0,92 [0,84 ; 0,96], 0,91 [0,84 ; 0,96], 0,8 [0,7 ; 0,87] et 0,7 [0,6 ; 0,78] respectivement. Les ASC de T1T2eau et ADC étaient significativement plus élevés que l'ASC du taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse ($p=0,002$ et $p=0,008$ respectivement) et l'évaluation en ^{18}F -FDG-TEP ($p<0,0001$ et $p=0,0003$ respectivement). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les ASC des séquences T1T2eau et de l'ADC ou entre l'évaluation en ^{18}F -FDG-TEP et le taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse.

Sur la base de ces courbes ROC, une valeur seuil d'ADC de $0.4\text{mm}^2/\text{s}$ avait une sensibilité de 86% et une spécificité de 85%, et pour le taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse une valeur seuil de 160% avait une sensibilité de 74% et une spécificité de 70%.

En ce qui concerne les combinaisons de séquences, la figure 18 détaille les performances diagnostiques de chaque combinaison de séquence pour détecter une infiltration médullaire diffuse et montre les valeurs de p significatives pour leurs comparaisons deux à deux

Figure 18 : Les performances diagnostiques de chaque combinaison de séquence pour détecter une infiltration médullaire diffuse.



Les combinaisons de séquences IRM-CE, TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE avaient des meilleures sensibilités que 3DT1-TEP ($p < 0,0001$). 3DT1-TEP avait une meilleure spécificité que TEP-IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE ($p < 0,0001$). IRM-CE avait une meilleure spécificité que DCE-TEP/IRM-CE ($p < 0,0001$) et une tendance à une meilleure spécificité que TEP/IRM-CE sans être statistiquement significative ($p = 0,067$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative d'exactitude entre les différentes combinaisons de séquences.

Les accords inter-observateurs pour détecter l'infiltration médullaire diffuse sur IRM-CE, 3DT1-TEP, TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE étaient bons ($k = 0,76$ [0,63 ; 0,89] et $k = 0,8$ [0,69 ; 0,94], $k = 0,76$ [0,63 ; 0,89], $k = 0,67$ [0,52 ; 0,8] respectivement).

1.11 Discussion

Tout d'abord, cette étude montre que la combinaison de l'imagerie anatomique, fonctionnelle et métabolique en imagerie corps entier permet une performance diagnostique optimale pour détecter les lésions osseuses focales chez les patients atteints de gammopathie monoclonales. Deuxièmement, l'IRM-CE avait une sensibilité significativement meilleure que la 3DT1-TEP, une meilleure spécificité que DCE-TEP/IRM-CE et une tendance à avoir une meilleure spécificité que TEP/IRM-CE, sans que cela soit statistiquement significatif.

Cette étude est la première étude à évaluer et à comparer la valeur ajoutée de la combinaison simultanée de l'imagerie métabolique ^{18}F -FDG-TEP et IRM pour la recherche d'une atteinte osseuse lors de l'évaluation initiale des patients atteints d'une gammopathie monoclonale.

L'IRM-CE (incluant des images DWI-CE) et les séquences 3DT1-TEP avaient des performances diagnostiques semblables à celle d'autres études (103,104). Combiner l'IRM-CE et les images 3DT1-TEP a permis d'augmenter de manière significative le nombre total de lésions focales

détectées et la sensibilité diagnostique pour détecter une atteinte osseuse focale sans augmenter le nombre de faux positifs par rapport à 3DT1-TEP. Ces résultats sont cliniquement pertinents car la stadification des patients en TEP/IRM-CE corrélait mieux avec le standard de référence que 3DT1-TEP, qui tendait à sous-estimer le stade de la maladie. En outre, cette étude montre que la combinaison de l'IRM-CE et 3DT1-TEP augmente l'accord inter-observateurs pour détecter les lésions focales.

Il est bien établi que l'infiltration médullaire diffuse est associée à un mauvais pronostic (97) et peut être estimée par les images pondérées en T1 et T2 avec saturation en graisse (105,106).

Similairement aux résultats de cette étude, il a également été démontré que la ^{18}F -FDG-TEP peut être utilisée pour estimer l'infiltration médullaire diffuse mais avec une moins bonne sensibilité qu'avec l'IRM-CE (27). Bien que la combinaison de l'IRM-CE et 3DT1-TEP ait augmenté la sensibilité pour détecter l'infiltration médullaire diffuse par rapport à l'IRM-CE, elle a également diminué la spécificité. Cela met en évidence d'une part les difficultés d'interprétation des désaccords entre les séquences et, d'autre part, cela suggère qu'en l'état actuel des connaissances, les séquences d'IRM dédiées à la moelle osseuse devraient être celles utilisées pour rechercher une infiltration médullaire diffuse. D'autres études restent nécessaires pour clarifier l'interprétation de l'ensemble des informations fournies par la ^{18}F -FDG-TEP/IRM de manière combinée. Nous avons également étudié les performances diagnostiques de chaque séquence individuellement pour détecter l'infiltration médullaire diffuse. T1T2eau et DWI-CE avaient des meilleurs ASC que 3DT1-TEP et DCE-CE. Cela explique très probablement pourquoi l'IRM-CE avait de meilleures performances diagnostiques que les autres combinaisons de séquences. Nous avons également constaté à partir des courbes ROC qu'une valeur seuil d'ADC de $0.4\text{mm}^2/\text{s}$ et un taux de rehaussement maximal de 160% peuvent être utilisés pour

aider à déterminer la présence d'une infiltration médullaire diffuse. D'autres études dans la littérature ont également montré que WB-DCE et WB-DWI peuvent estimer l'infiltration médullaire diffuse. Rahmouni et al (68) et Koutoulidis et al (95) ont montré que WB-DCE et WB-DWI étaient capables de distinguer les patients sains des patients atteints de MMs à partir du taux de rehaussement maximal de la moelle osseuse et des valeurs de l'ADC avec des seuils de 100 % et 550 $\mu\text{m}^2/\text{s}$. De plus, Nosas-Garcia et al (100) ont montré que les paramètres de rehaussement de la moelle osseuse sont corrélés avec les données histologiques obtenues par biopsie de moelle osseuse.

Même si les images DCE-CE peuvent être utilisées en cas de doute sur la présence d'une épидурite, la nature maligne d'une fracture vertébrale ou pour caractériser un incidentalome (22), elles n'ont pas permis d'améliorer les performances diagnostiques de l'imagerie pour détecter une atteinte osseuse.

Un aspect important de l'imagerie du MM et au-delà de la portée de cette étude est l'évaluation de la réponse au traitement. Il est bien établi que la ^{18}F -FDG-TEP est un outil fiable pour évaluer le pronostic des patients après traitement. Les changements dans l'avidité du ^{18}F -FDG se produisent plus tôt que les changements morphologiques en IRM et ^{18}F -FDG est considérée comme la technique d'imagerie de référence à l'heure actuelle pour évaluer et surveiller la réponse au traitement des MM (27). Les images DCE-CE et DWI-CE ont également montré un potentiel pour l'évaluation de la réponse au traitement, mais davantage de données sont encore nécessaires (71,107).

Cette étude a des limites. Nous n'avons pas pu analyser l'impact spécifique de la ^{18}F -FDG-TEP/IRM sur les patients atteints de GMSI ou de MM indolent en raison de la taille de l'échantillon et de la conception rétrospective de l'étude. Les valeurs seuils de l'ADC et du taux

de rehaussement maximal de la moelle osseuse pour détecter une infiltration médullaire diffuse proposés par cette étude peuvent servir de référence, mais peuvent ne pas être applicables lorsque les paramètres de séquence sont modifiés ou qu'une autre machine de TEP/IRM est utilisée. En effet, ces valeurs seuils dépendent de nombreuses variables telles que l'intensité du champ magnétique, les valeurs de b pour la diffusion et la résolution temporelle pour les images DCE-CE.

La population incluse dans notre étude était hétérogène avec des patients recevant des traitements, des fréquences de suivi, des examens biologiques et des modalités d'imagerie variables, ce qui peut conduire à un biais de référence différentiel dans la norme de référence. Toutefois, il s'agit de la meilleure preuve réalisable en l'absence de biopsies systématiques, ce qui n'est pas réalisable.

3 Conclusion

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent fortement que les images d'IRM corps entier dédiées à la moelle osseuse (séquences en pondération T1, T2 avec suppression du signal de la graisse, et diffusion) et les images ^{18}F -FDG-TEP devraient être incluses dans le protocole de TEP/IRM pour le bilan initial des patients avec une gammopathie monoclonale suspects de MM ou avec un MM confirmé. Dans cette étude, les séquences DCE-CE avant et après injection de gadolinium n'ont pas permis d'améliorer les performances diagnostiques de la TEP/IRM. Cependant, d'autres études évaluant les performances de ces séquences pour évaluer la réponse au traitement sont nécessaires pour déterminer le protocole de séquence optimal pour la TEP/IRM.

4 Bibliographie

1. Fouquet G, Guidez S, Richez V, et al. Myélome multiple. EMC. 2017;12(4):19-014-E-10.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548.
3. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood.* 2009;113(22):5418–5422.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood.* 2009/01/29. American Society of Hematology; 2009;113(22):5412–5417.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance in Thailand. *Int J Hematol.* 2006;354(13):1362–1369.
6. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241–249.
7. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2582–2590.
8. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2005/10/06. © 2006 by The American Society of Hematology; 2018;93(8):1091–1110.
9. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* United States; 2017;92(8):814–829.
10. Eda H, Santo L, David Roodman G, Raje N. Bone Disease in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res.* United States; 2016;169:251–270.
11. Larbi A, Omoumi P, Pasoglou V, et al. Comparison of bone lesion distribution between prostate cancer and multiple myeloma with whole-body MRI. *Diagn Interv Imaging.* 2019;100(5):295–302.
12. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e302–e312.
13. Hillengass J, Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging “early myeloma”. *Leuk Lymphoma.* United States; 2013;54(7):1355–1363.
14. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2016;17(8):e328–e346.

15. Paiva B, van Dongen JJM, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3059–3068.
16. Moon SH, Choi WH, Yoo IR, et al. Prognostic value of baseline ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with multiple myeloma: A multicenter cohort study. *Korean J Radiol. Korean Radiological Society*; 2018;19(3):481–488.
17. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989–5995.
18. Nanni C, Zamagni E. Therapy assessment in multiple myeloma with PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017. p. 111–117.
19. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluorodeoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013;121(10):1819–1823www.bloodjournal.org.
20. A.Luciani AR. *IRM en pratique clinique: imagerie neuroradiologique, musculosquelettique, abdominopelvienne, oncologique, hématologique, corps entier, et cardiovasculaire*. Elsevier; 2017.
21. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. *Experimental observations. Clin Radiol*. 1967;18:158–162.
22. Ormond Filho AG, Carneiro BC, Pastore D, et al. Whole-Body Imaging of Multiple Myeloma: Diagnostic Criteria. *RadioGraphics*. 2019;39(4):1077–1097.
23. Chrzan R, Jurczyszyn A, Urbanik A. Whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in assessment of patients with multiple myeloma – Pilot study and standard imaging protocol suggestion. *Polish J Radiol. Medical Science International*; 2017;82:356–363.
24. Amos B, Agarwal A, Kanekar S. *Imaging of Multiple Myeloma. Hematol. Oncol. Clin. North Am.* W.B. Saunders; 2016. p. 843–865.
25. Chrzan R, Jurczyszyn A, Urbanik A. Whole-body low-dose computed tomography (WBLDCT) in assessment of patients with multiple myeloma – Pilot study and standard imaging protocol suggestion. *Polish J Radiol. Medical Science International*; 2017;82:356–363.
26. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, et al. Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI in Myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). *Radiology*. 2019;291(1):5–13.
27. International Myeloma Working Group. Review Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206–e2017.
28. Cascini GL, Falcone C, Console D, et al. Whole-body MRI and PET/CT in multiple myeloma patients during staging and after treatment: personal experience in a longitudinal

- study. *Radiol Med*. 2013;118(6):930–948.
29. Shortt CP, Gleeson TG, Breen KA, et al. Whole-Body MRI Versus PET in Assessment of Multiple Myeloma Disease Activity. *Am J Roentgenol*. 2009;
 30. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92(1):50–55.
 31. Pearce T, Philip S, Brown J, Koh DM, Burn PR. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: Differences in lesion conspicuity at short-tau inversion recovery and diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol*. 2012;85(1016):1102–1106.
 32. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol*. 2012;62(1):68–75.
 33. Wu LM, Gu HY, Zheng J, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(1):128–135.
 34. Dutoit JC, Verstraete KL. Whole-body MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, and diffusion-weighted imaging for the staging of multiple myeloma. *Skeletal Radiol*. 2017;46(6):733–750.
 35. Verstraete KL, Van Der Woude HJ, Hogendoorn PCW, De Deene Y, Kunnen M, Bloem JL. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: Basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6(2):311–321.
 36. Judenhofer MS, Wehrl HF, Newport DF, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med*. United States; 2008;14(4):459–465.
 37. Difilippo FP, Clinic C, Lerner CC. PET/MRI – Technical Review Raymond. *Semin Roentgenol*. 2014;49(3):242–254.
 38. Mannheim JG, Schmid AM, Schwenck J, et al. PET/MRI Hybrid Systems. *Semin. Nucl. Med*. W.B. Saunders; 2018. p. 332–347.
 39. Delso G, Ziegler S. PET/MRI system design. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(SUPPL. 1):86–92.
 40. Jung JH, Choi Y, Im KC. PET/MRI: Technical Challenges and Recent Advances. *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2016;50(1):3–12.
 41. Shao Y, Cherry SR, Farahani K, et al. Simultaneous PET and MR imaging. *Phys Med Biol*. England; 1997;42(10):1965–1970.
 42. Shao Y, Cherry SR, Farahani K, et al. Development of a PET detector system compatible with MRI/NMR systems. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1997;44(3):1167–1171.
 43. Judenhofer MS, Catana C, Swann BK, et al. PET/MR images acquired with a compact

- MR-compatible PET detector in a 7-T magnet. *Radiology*. 2007;244(3):807–814.
44. Mannheim JG, Schmid AM, Schwenck J, et al. PET/MRI Hybrid Systems. *Semin. Nucl. Med.* W.B. Saunders; 2018. p. 332–347.
 45. Schulz V, Torres-Espallardo I, Renisch S, et al. Automatic, three-segment, MR-based attenuation correction for whole-body PET/MR data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(1):138–152.
 46. Martinez-Moller A, Souvatzoglou M, Delso G, et al. Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: Evaluation with PET/CT data. *J Nucl Med*. 2009;50(4):520–526.
 47. Beyer T, Lassen ML, Boellaard R, et al. Investigating the state-of-the-art in whole-body MR-based attenuation correction: an intra-individual, inter-system, inventory study on three clinical PET/MR systems. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med*. 2016;29(1):75–87.
 48. Hofmann M, Steinke F, Scheel V, et al. MRI-based attenuation correction for PET/MRI: A novel approach combining pattern recognition and atlas registration. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1875–1883.
 49. Yang X, Wang T, Lei Y, et al. MRI-based attenuation correction for brain PET/MRI based on anatomic signature and machine learning. *Phys Med Biol. Society of Nuclear Medicine*; 2019;64(2):649–649.
 50. Chang T, Diab RH, Clark JWJ, Mawlawi OR. Investigating the use of nonattenuation corrected PET images for the attenuation correction of PET data. *Med Phys. United States*; 2013;40(8):82508.
 51. Defrise M, Rezaei A, Nuyts J. Time-of-flight PET data determine the attenuation sinogram up to a constant. *Phys Med Biol. England*; 2012;57(4):885–899.
 52. Munoz C, Kolbitsch C, Reader AJ, Marsden P, Schaeffter T, Prieto C. MR-Based Cardiac and Respiratory Motion-Compensation Techniques for PET-MR Imaging. *PET Clin*. 2016;11(2):179–191.
 53. Le Comité d'évaluation des technologies de Santé C. L'imagerie TEP-IRM. 2013.<http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/point-sur-limagerie-tep-irm/>.
 54. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749–757.
 55. Hinge M, Andersen KT, Lund T, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18flourodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica*. 2016/07/06. Ferrata Storti Foundation; 2016;101(10):e415–e418.
 56. Kröpil P, Fenk R, Fritz LB, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur Radiol*. 2008;18(1):51–58.

57. Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol.* 2014;83(7):1222–1230.
58. Rasche L, Chavan SS, Stephens OW, et al. Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing. *Nat Commun.* Springer US; 2017;8(1):1–10.
59. Hillengass J, Ellert E, Spira D, et al. Comparison of plasma cell infiltration in random samples of the bone marrow and osteolyses acquired by CT-guided biopsy in patients with symptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol.* American Society of Clinical Oncology; 2016;34(15_suppl):8040.
60. Hillengass J, Weber MA, Kilk K, et al. Prognostic significance of whole-body MRI in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2014;28(9):1606–1610.
61. Bhutani M, Turkbey B, Tan E, et al. Bone marrow abnormalities and early bone lesions in multiple myeloma and its precursor disease: a prospective study using functional and morphologic imaging. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(5):1114–1121.
62. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Patients With Multiple Myeloma: A Consensus Statement. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):657–664.
63. Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia.* 2009;23(9):1545–1556.
64. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Tri. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2911–2918.
65. Filonzi G, Mancuso K, Zamagni E, et al. A comparison of different staging systems for multiple myeloma: Can the mri pattern play a prognostic role? *Am J Roentgenol.* 2017;209(1):152–158.
66. He J, Fang H, na Li X. Vertebral bone marrow diffusivity in normal adults with varying bone densities at 3T diffusion-weighted imaging. *Acta radiol.* 2018;59(1):89–96.
67. Baur A, Stähler A, Bartl R, Lamerz R, Scheidler J, Reiser M. MRI gadolinium enhancement of bone marrow: age-related changes in normals and in diffuse neoplastic infiltration. *Skeletal Radiol.* Germany; 1997;26(7):414–418.
68. Rahmouni A, Montazel JL, Lepage E, Belhadj K, Gaulard P, Bouanane M, Golli M KH. Bone Marrow with Diffuse Tumor Infiltration in Patients with Lymphoproliferative Diseases: Dynamic Gadolinium- enhanced MR Imaging. *Radiology.* 2003;229(3):710–717.
69. Mai EK, Hielscher T, Kloth JK, et al. A magnetic resonance imaging-based prognostic

- scoring system to predict outcome in transplant-eligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(6):818–825.
70. Kosmala A, Weng AM, Heidemeier A, et al. Multiple myeloma and dual- energy CT: Diagnostic accuracy of virtual noncalcium technique for detection of bone marrow infiltration of the spine and pelvis. *Radiology*. 2018;286(1):205–213.
 71. Dutoit JC, Claus E, Offner F, Noens L, Delanghe J, Verstraete KL. Combined evaluation of conventional MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion weighted imaging for response evaluation of patients with multiple myeloma. *Eur J Radiol*. 2016;85(2):373–382.
 72. Messiou C, Kaiser M. Whole body diffusion weighted MRI - a new view of myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171(1):29–37.
 73. Winfield JM, Poillucci G, Blackledge MD, et al. Apparent diffusion coefficient of vertebral haemangiomas allows differentiation from malignant focal deposits in whole-body diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol*. 2018;28(4):1687–1691.
 74. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(1):30–34.
 75. Dutoit JC, Verstraete KL. MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings. *Insights Imaging*. 2016;7(4):553–569.
 76. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(1):28–35.
 77. Derlin T, Peldschus K, Münster S, et al. Comparative diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol*. Germany; 2013;23(2):570–578.
 78. Alyas F, Saifuddin A, Connell D. MR Imaging Evaluation of the Bone Marrow and Marrow Infiltrative Disorders of the Lumbar Spine. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am*. 2007. p. 199–219.
 79. Daldrup-Link HE, Henning T, Link TM. MR imaging of therapy-induced changes of bone marrow. *Eur Radiol*. 2007;17(3):743–761.
 80. Girmenia C, Cavo M, Offidani M, et al. Management of infectious complications in multiple myeloma patients: Expert panel consensus-based recommendations. *Blood Rev*. England; 2019;34:84–94.
 81. Melton LJ 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(3):487–493.
 82. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG PET in the Assessment of Patients with Multiple Myeloma. *Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1199–1204.

83. Breyer RJ, Mulligan ME, Smith SE, Line BR, Badros AZ. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma. *Skeletal Radiol*. 2006;35(9):632–640.
84. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: Preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(5):525–531.
85. Waheed S, Mitchell A, Usmani S, et al. Standard and novel imaging methods for multiple myeloma: correlates with prognostic laboratory variables including gene expression profiling data. *Haematologica*. 2013;98(1):71–78.
86. Lütje S, Rooy JWJ, Croockewit S, Koedam E, Oyen WJG, Raymakers RA. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2009;88(12):1161–1168.
87. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842–854.
88. Durie BGM, Kyle RA, Belch A, et al. Myeloma management guidelines: A consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J*. 2003;4(6):379–398.
89. Mouloupoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2005;16(11):1824–1828.
90. Terpos E, Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA. The Role of Imaging in the Treatment of Patients With Multiple Myeloma in 2016. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2016;35(407–417).
91. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET / CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. 2018;118(23):5989–5996.
92. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A, et al. Prognostic Significance of Focal Lesions in Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in Patients With Asymptomatic Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1606–1610.
93. Bartel TB, Haessler J, Brown TLY, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(10):2068–2076.
94. Fechtner K, Hillengass J, Delorme S, et al. Staging Monoclonal Plasma Cell Disease: Comparison of the Durie-Salmon and the Durie-Salmon PLUS Staging Systems. *Radiology*. 2010;257(1):195–204.
95. Koutoulidis V, Fontara S, Terpos E, Zagouri F, Matsaridis D, Christoulas D, Panourgias E, Kastritis E, Dimopoulos M ML. Quantitative Diffusion-weighted Imaging of the Bone Marrow: An Adjunction Tool for the Diagnosis of a Diffuse MR Imaging Pattern in Patients with Multiple Myeloma. *Radiol n Radiol*. 2017;282(2):484–493.

96. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, et al. Whole-Body diffusion-weighted MR imaging for assessment of Treatment response in Myeloma1. *Radiology*. 2014;271(3):785–794.
97. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Christoulas D, et al. Diffuse MRI marrow pattern correlates with increased angiogenesis, advanced disease features and poor prognosis in newly diagnosed myeloma treated with novel agents. *Leukemia*. 2010;24(6):1206–1212.
98. Rajkumar SV, Mesa RA, Fonseca R, et al. Bone Marrow Angiogenesis in 400 Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance , Multiple Myeloma , and Primary Amyloidosis Bone Marrow Angiogenesis in 400 Patients with Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance , Multiple Myelo. 2002;8(July):2210–2216.
99. Hillengass J, Wasser K, Delorme S, et al. Lumbar bone marrow microcirculation measurements from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging is a predictor of event-free survival in progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(2 D):475–481.
100. Nosàs-Garcia S, Moehler T, Wasser K, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing the disease activity of multiple myeloma: A comparative study with histology and clinical markers. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(1):154–162.
101. Lin C, Luciani A, Belhadj K, et al. Patients with plasma cell disorders examined at whole-body dynamic contrast-enhanced MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2009;250(3):905–915.
102. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem medica. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine*; 2012;22(3):276–282.
103. Lecouvet FE, Boyadzhiev D, Collette L, et al. MRI versus 18F-FDG-PET/CT for detecting bone marrow involvement in multiple myeloma: diagnostic performance and clinical relevance. *Eur Radiol. European Radiology*; 2020;30(4):1927–1937.
104. Basha MAA, Hamed MAG, Refaat R, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT and whole-body MRI before and early after treatment of multiple myeloma: a prospective comparative study. *Jpn J Radiol. Springer Tokyo*; 2018;36(6):382–393.
105. Song M-K, Chung J-S, Lee J-J, et al. Magnetic resonance imaging pattern of bone marrow involvement as a new predictive parameter of disease progression in newly diagnosed patients with multiple myeloma eligible for autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2014;165(6):777–785.
106. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Kastiris E, et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: A single center experience on 228 patients. *Am J Hematol*. 2012;87(9):861–864.
107. Chieh Lin , MD Alain Luciani , MD , PhD Karim Belhadj MD. Multiple Myeloma Treatment Response Assessment with Whole-Body Dynamic Contrast- enhanced MR Imaging 1. *Radiology*. 2010;254(2):521–531.

5 Annexe 1

PET/MRI and multiple myeloma : Determination of the optimal hybrid and functional imaging protocol for ¹⁸F-FDG-PET/MRI to detect and assess bone marrow involvement of patients with monoclonal gammopathy.

Purpose

PET/MRI can provide simultaneous whole-body (WB) acquisition of T1, T2DIXON, Diffusion Weighted Images (DWI), Dynamic Contrast-Enhanced (DCE), and FDG-PET sequences. The objective of this study was to assess and compare the diagnostic performance of 4 combinations of these sequences for baseline staging of patients with monoclonal gammopathies (MG).

Materials and methods

104 patients with MG were included in this IRB approved study. Readers reviewed initial PET/MRIs for the presence of focal lesions (FL) and bone marrow infiltration (BMI) using 4 different image datasets: WB-MRI (including DWI), 3DT1-PET, WB-PET/MRI and WB-DCE-PET/MRI. A reference standard was established by a panel review of all baseline and follow-up imaging, biological and pathological data. The diagnostic performance for each image dataset to detect FL and BMI were evaluated and compared (Fisher's exact test).

Results

The sensitivity, specificity and accuracy for FL of WB-MRI was 87, 97 and 92%; of 3DT1-PET was 78, 97, and 95%; of WB-PET-MRI was 93, 97, and 95%; WB-DCE-PET-MRI was 93, 97, and 95%. The sensitivity of WB-PET-MRI and WB-DCE-PET-MRI were superior to 3DT1-PET ($p=0,036$) without decreasing specificity.

The sensitivity, specificity and accuracy of WB-MRI for BMI was 91, 80 and 85% ; of 3DT1-PET was 53, 89, and 74% ; of WB-PET-MRI was 98, 66, and 79% ; of WB-DCE-PET-MRI was 98, 59, and 75%. 3DT1-PET lacked sensitivity compared to all other datasets ($p<0.0001$). WB-MRI had better sensitivity than 3DT1-PET ($p<0.001$) and specificity than DCE-PET/MRI ($p<0.001$).

Conclusion

PET/MRI should combine both WB bone marrow dedicated MRI and FDG PET images with no added value of DCE for baseline staging.

Keywords: PET/MRI, hybrid imaging, multiple myeloma, monoclonal gammopathy, whole-body diffusion, whole-body MRI, ¹⁸F-FDG-PET

TEP/IRM et myélome multiple : Détermination du protocole optimal d'imagerie hybride et fonctionnelle en TEP/IRM au ¹⁸F-FDG pour détecter et évaluer l'atteinte osseuse initiale des patients présentant une gammopathie monoclonale

L'Objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer les performances diagnostiques de 4 combinaisons de séquences en TEP/IRM pour le bilan initial des patients atteints de gammopathies monoclonales (GM).

Matériel et Méthodes

104 patients avec une GM ont été inclus dans cette étude approuvée par l'IRB. Les lecteurs ont examiné les TEP/IRM initiales pour rechercher une atteinte osseuse focale (AOF) ou diffuse (AOD) en utilisant 4 combinaisons de séquences : IRM-CE (avec DWI), 3DT1-TEP, TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE. Les auteurs ont établi une norme de référence à partir de toutes les données initiales et de suivi disponibles. Les performances diagnostiques de chaque combinaison de séquence pour détecter une AOF ou AOD ont été comparées.

Résultats

La sensibilité, la spécificité et l'exactitude pour détecter une AOF en IRM-CE étaient de 87, 97 et 92%; en 3DT1-TEP étaient de 78, 97 et 95%; en TEP-IRM étaient de 93, 97 et 95%; en DCE-TEP/IRM-CE étaient de 93, 97 et 95%. La sensibilité en TEP/IRM-CE et DCE-TEP/IRM-CE était supérieure à celle en 3DT1-TEP ($p = 0,036$) sans diminuer la spécificité. La sensibilité, la spécificité et l'exactitude pour détecter une AOD en IRM-CE étaient de 91, 80 et 85%; en 3DT1-TEP-CE étaient de 53, 89 et 74%; en TEP/IRM-CE étaient de 98, 66 et 79%; en DCE-TEP/IRM-CE étaient de 98, 59 et 75%. 3DT1-TEP manquait de sensibilité par rapport aux autres combinaisons de séquences ($p < 0,0001$). IRM-CE avait une meilleure sensibilité que 3DT1-TEP ($p < 0,0001$) et spécificité que DCE-TEP/IRM-CE ($p < 0,0001$).

Conclusion

La TEP/IRM doit combiner des images IRM dédiées à la moelle osseuse et des images TEP FDG sans valeur ajoutée de la DCE pour le bilan initial.

Mots clés : TEP/IRM, imagerie hybride, myélome multiple, gammopathie monoclonale, diffusion corps entier, ¹⁸F-FDG-TEP

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06