



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2020

N°

**INFLUENCE DE L'ALGORITHME DE RECONSTRUCTION Q.CLEAR DANS LA DETERMINATION DE LA REPONSE A LA
CHIMIOTHERAPIE DES PATIENTS SUIVIS POUR UN LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 01/10/2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par AREDE Célia

Né(e) le 08/01/1994

A Dijon

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

**INFLUENCE DE L'ALGORITHME DE RECONSTRUCTION Q.CLEAR DANS LA DETERMINATION DE LA
REPONSE A LA CHIMIOETHERAPIE DES PATIENTS SUIVIS POUR UN LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES
CELLULES**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 01/10/2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par AREDE Célia
Né(e) le 08/01/1994
A Dijon

Année Universitaire 2020-2021
au 1^{er} **Septembre 2020**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANNE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur COCHET Alexandre

Membres : Professeur BRUNOTTE François, Professeur ALBERINI Jean-Louis, Docteur BERRIOLO-RIEDINGER Alina, Docteur CASASNOVAS René-Olivier.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur Cochet : Un grand merci pour avoir accepté d'être le président de cette thèse et pour la formation de qualité que vous m'avez promulgué durant ces années d'internat. Merci d'avoir toujours été disponible et à l'écoute ce qui m'a permis de m'épanouir et de devenir un meilleur professionnel de santé.

A Monsieur Le Professeur Brunotte : Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Le souvenir des cours de physique en PACES que vous présidiez est encore bien ancré dans ma mémoire, reflet du chemin parcouru depuis.

A Monsieur Le Professeur Alberini : Merci pour les connaissances que j'ai acquises en travaillant à vos côtés, délivrées avec patience et bienveillance. Merci également de tout le travail de correction et d'écriture apporté à cette thèse, j'espère qu'elle vous apportera satisfaction.

A Madame Le Docteur Berriolo-Riedinger : Tout d'abord, merci pour ton investissement colossal dans ce travail de thèse, qui n'aurait jamais pu aboutir sans ton aide. Mais surtout un grand merci pour tes qualités humaines et ta grande bienveillance qui au cours de cet internat m'ont encouragé à m'améliorer et à m'épanouir en tant que future médecin nucléaire. Je suis honorée de te compter comme directrice. Enfin, merci à ton jacuzzi pour avoir été la meilleure salle de staff que Longvic n'a jamais compté.

A Monsieur Le Docteur Casasnovas : Je vous adresse mes remerciements pour avoir accepté d'être jury à ma thèse. J'espère que ces travaux serviront au mieux l'intérêt et l'expertise que vous portez aux lymphomes et à la place de la médecine nucléaire dans leurs prises en charge.

A Monsieur le Docteur Riedinger : Je ne te remercierais jamais assez pour l'énorme travail que tu as fournis lors de l'élaboration de ma thèse et pour la patience dont tu as toujours fait preuve pour m'expliquer toutes ces notions de statistiques obscures.

A Yannick, merci pour ton savoir immense et ta grande humanité, travailler avec toi est un plaisir et une grande chance. Merci d'avoir rempli mon répertoire humoristique de blagues toujours plus fines. A Clément, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci pour ta gentillesse, merci tous ces blind-tests qui donnent envie de venir travailler le matin et surtout SURTOUT merci pour cette interprétation sans faille du générique de Nicky Larson. A Thibaut, merci d'avoir un jour pris la peine de tendre une main amicale à une externe désillusionnée et lui avoir transmis ton intérêt pour l'imagerie à un moment où elle doutait. A Romain, pour son humour sans faille et son aide quotidienne.

A Guillaume et Bastien, les meilleurs co-internes dont on puisse rêver. J'espère que cette belle alchimie professionnelle et amicale continuera tout au long de notre vie.

A l'équipe de manipulatrice du centre Leclerc, merci à vous d'avoir toujours été à l'écoute et de m'avoir guidé professionnellement chaque jour et sans jamais juger mes erreurs. Merci à toutes d'avoir autant d'humour et de sympathie, ce qui a permis tous ces bons moments passés au quotidien. Merci de rire à mes blagues alors qu'elles sont nulles (XOXO Nono).

A l'équipe médicale et paramédicale du centre de médecine Nucléaire de Nevers, qui restera toujours dans mon cœur, et au Dr AHOND VIONNET, pour m'avoir mis le pied à l'étrier de cette belle spécialité avec bienveillance et patience.

A Maud, dont l'année passée ensemble aura été très agréable, à Claire pour sa douceur et son humour, à Meryem et à Inna, pour toutes les choses qu'elles m'ont apprises.

A ma famille, même si je ne pourrais jamais résumer en quelques lignes tous les remerciements que je lui dois.

A ma maman, qui est et sera toujours la première femme de ma vie. Merci de m'avoir un jour mise au monde et de n'avoir jamais cessé de m'aimer depuis. Merci d'avoir toujours été là pour me guider sur les chemins de la vie sans jamais me brusquer. Merci pour la place majeure que tu occupes dans mon cœur et que je sais que tu occuperas toute ma vie. J'ai vraiment de la chance d'être ta fille.

A Laurent, pour la grande gentillesse dont tu nous couvres moi et Axel. Je ne compte plus le nombre de chose que tu as faite pour nous et je ne te remercierais jamais assez pour ta bonté et pour rendre maman heureuse. Tu es vraiment un homme bien et c'est un plaisir de t'avoir rencontré.

A mon père, merci pour l'amour sans faille qu'il m'a toujours porté et qui a fait de moi la femme fière et heureuse que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir donné les bases de caractères pour tout affronter en ayant (presque) peur de rien. Merci de m'avoir montré que la vie est belle et qu'elle mérite d'être vécue pleinement. Merci d'être le père aimant que tu as toujours été pour nous. Je suis contente que Séverine te rende heureux.

A Axel, mon frère adoré. Merci pour l'oreille attentive que tu m'offres et pour la bienveillance que tu as toujours à mon égard. Ton bonheur sera toujours ma priorité et je suis très fière d'être ta sœur et d'avoir pu grandir avec toi. Quoi que la vie nous réserve, je serai toujours avec toi.

A Angélique et Jérôme, dont les cœurs sont si grands que j'ai toujours eu le sentiment de m'y sentir profondément bien. Merci d'avoir été là dans les moments importants et pour répondre présents quand j'en avais besoin. Merci aussi à leurs enfants que j'aime extrêmement fort, à la possibilité qui m'a été offerte de devenir marraine et pour tous les autres moments à venir que j'attends déjà avec impatience. Vous êtes les meilleurs, ne changez jamais !

A ma marraine Suzanne, merci pour ces beaux moments de partage passés sous le soleil du Sud. Un énorme bisou à PE également, sa bonne humeur et son amour de la vie sont un plaisir à partager.

Et bien sûr merci à tous les autres membres de ma famille, mes tantes chéries, mes supers oncles, mes cousins et cousines géniaux... Ce que nous avons est beau et précieux. « L'amour d'une famille, le centre autour duquel tout gravite et tout brille » Victor Hugo.

A mes amis, mes frangins, mes potos, mes copains qui me tiennent chaud :

A Antoine, mon plus ancien ami, celui qui a grandi à mes côtés presque comme un frère. Après quasiment 20 ans et malgré nos vies éloignées, tu me fais l'honneur d'être présent pour ce grand évènement et je ne peux en être plus heureuse. De la balançoire vaisseau spatiale à l'eau de vie sur la terrasse de tes parents, nous en avons fait du chemin. Et toi peut être plus que moi, puisque tu as sûrement enfin compris la vraie recette des éclairs à la vanille. A Mélanie, mon amie de longue date, c'est toujours un plaisir de partager du temps avec toi.

A mes meilleures amies. A Aude, ma moitié, ma sœur. Merci d'avoir été l'un des piliers les plus solides de ma vie, d'être mon amie la plus intime, celle qui sait et saura toujours tout de moi. Bien que la distance nous joue parfois des tours, tu auras toujours la première place dans mon cœur. A Fabiola que j'aime de toutes mes forces, merci d'avoir toujours été présente pour moi, de me faire

profiter de ta sagesse quand les choses sont dures, merci de me couvrir de ta tendresse quand le monde est méchant. Merci de nous avoir ouvert ton cœur et ton foyer lors de ce voyage inoubliable en Sicile qui nous a rapprochées. A Ophélie, notre maman à nous bien avant que son joli ventre ne s'arrondisse. Merci pour l'amour dont tu nous as couvertes toutes les trois. Merci d'avoir été l'étoile pour nous guider quand nous en avons besoin, sans jamais être à court de Mojito. Cette enfant qui grandi sous ton nombril aura la plus douce des mamans. Je vous aime si fort. Et enfin un grand merci à vos chéris de vous rendre aussi heureuses.

Merci à Vincent, pour avoir prouvé qu'on pouvait venir d'Hippolyte Fontaine et n'avoir rien à envier à personne. Merci pour la plus belle partie de bataille d'eau distillée au monde. J'attends toujours la revanche.

A Hélène et Louise, un grand merci pour avoir fait de mon externat une fête et d'être encore aujourd'hui une source de bonheur à chaque retrouvaille. Si la vie et les études ne nous ont pas toujours permis de profiter les unes des autres, la place que vous occupez dans mon cœur est inaltérable. Louise, ta force de caractère et ta joie de vivre sont des sources d'inspiration pour nous tous. Hélène, merci de m'avoir toujours accepté comme j'étais avec mes défauts et mes frasques. J'ai hâte qu'on puisse se revoir plus souvent quand tu reviendras à Dijon. Merci également à Valentin pour son humour et sa joie de vivre qui sont un bonheur à voir et à partager.

Merci à Charlotte, pour être la personne la plus pure et la plus fiable que je n'ai jamais rencontré. Merci d'être mon amie, de me couvrir de ta tendresse et de ta vision si intéressante de la vie. Merci pour les meltings pots, pour les vacances, les soirées, les rendez-vous. Merci pour tout ce qui fait que tu es toi et que je t'aime très fort. Merci également à Milena, pour toutes ces soirées magiques partagées. Merci pour le camembert pané et les fûts de bière rouge.

Merci à Camille B, Sophie, François, Quentin, Marine, Raggouz et Gwen, pour ces souvenirs magnifiques de festivals que je n'oublierai jamais. Merci pour avoir mis des paillettes dans ma vie et dans mes yeux, parfois même avec des moulires au plafond. Et un merci tout spécial à papa Raggouz pour s'occuper toujours de ses louveteaux avec autant de bienveillance. Merci à Kilian pour tous ces petits moments agréables partagés au fil du temps, et pour être le super cardiologue qu'il est devenu.

Merci à Nawar pour sa gentillesse perpétuelle, pour son amitié sincère et pour avoir toujours été là pour moi.

A mes amis rencontrés à Chalon et qui sont devenu ma Famy. A Audrey, pour tout ce qu'on a partagé ensemble, pour les peines et les joies, pour l'amitié magnifique que tu m'offres au quotidien. A Silvia, pour l'affection géniale que tu nous offres à tous et pour ton énergie incroyable qui nous empêche d'abandonner quoi qu'il arrive. A David, dont le cœur et la bonté sont encore plus grand que la taille de sa Merco. Merci de toujours vouloir mon bien et celui de nos amis, merci d'être le confident et ami fidèle que j'adore. Et merci pour la Moulaga. A Florent. On se l'est souvent dit, mais il est étrange qu'on ne se soit rendu compte que très tard que nous étions fait pour être amis. Merci d'être mon soutien à tout moment, merci pour ta générosité et pour toutes les supers vacances à venir que j'espère nous repartagerons. A Baptiste, pour la place prépondérante que tu as eu dans ma vie pendant des années et pour m'avoir fait grandir autant que j'espère t'avoir fait grandir. Merci pour toutes les belles choses que nous nous sommes apportés et pour toutes les mauvaises que nous nous

sommes épargné. Et comme dirait l'autre, « Ce n'est pas tant l'intervention de nos amis qui nous aide, mais le fait de savoir que nous pourrions toujours compter sur eux ». Et oui, juste pour toi, je cite Epicure, WESH. A Florian, l'amour que tu portes à tes amis est un joyau que nous avons tous beaucoup de chance d'arborer. Je vois et sens souvent ton regard nous couvrir pour s'assurer que tout le monde va bien. On n'est jamais perdu quand on est protégés par des âmes justes comme la tienne. A Roxanne, pour sa douceur et pour sa bienveillance à chaque instant. Tu mérites vraiment le meilleur. A Sylvain, pour tous ces moments de complicité partagés et pour ta grande gentillesse. Merci de ne jamais abandonné quand il s'agit de nous faire plaisir, même quand on n'écoute pas assez et qu'on est désorganisés. A Camille L, pour son intelligence, sa bonté et sa force de caractère qui nous fédère autour d'elle et qui nous donne envie d'être toujours meilleurs pour lui plaire. Merci à sa douceur d'âme également, pour nous aimer sans jamais nous juger, et toujours nous écouter quand il faut. A Léo, pour sa gentillesse, son sourire ultra-Bright et sa bonne humeur en toutes circonstances (tant que la Juventus ne perd pas). Nous avons une chance énorme que le destin t'es déposé si loin de ton foyer et si proche de nous, et j'espère que nos chemins ne se sépareront jamais malgré le temps qui passera. A Mehdi, pour ton humour et ta joie de vivre, pour le plaisir que tu donnes aux gens qui sont près de toi et pour le meilleur déhanché que cette terre ait porté. A Camille C pour son énergie inépuisable et pour toujours nous montrer comment la vie est belle. A Boris, même si la vie à fait que l'on se voit moins qu'avant, merci pour tous ces bons souvenirs d'externat et ces beaux moments de vie. A Marine, pour son écoute attentive et sa capacité à toujours donné un avis sincère sur les choses pour m'aider à y voir plus clair, toujours avec bienveillance et gentillesse. A Elise pour son immense gentillesse, son humour communicatif et son franc parler désopilant. A Seb, pour les bons moments passés ensemble et pour le meilleur brunch que j'ai fait dans cette ville et ailleurs. A Quentin R, merci d'être ce petit cœur adorable qu'on a de la chance d'avoir pour ami. A Robin et Pauline pour leur gentillesse. Un merci à Alicia pour son fun et sa bonne humeur permanente à Macon et depuis. A Caroline, pour laquelle j'éprouve une affection et une admiration immense, et que j'espère avoir l'occasion de revoir le plus souvent possible dans le futur.

Merci à Alexandra, Agathe et Alexia, pour être les copines d'internat les plus adorables, les plus funs et les plus sympas dont je pouvais rêver. Merci à Pierre-Adrien pour toutes ces soirées partagées et j'espère pour toutes les suivantes à mon arrivée à Paris. Et merci à mes autres collocs Julien, Cyrille, Gauthier, Max, Vincent, Olivier, Adrien, Laurent, Jean, Elise P et Elise M, Saclay avec vous c'était de la bombe. Un merci tout spécial à Margaux, parce que je pense que ce que nous avons partagé durant cette période de trouble peut nous lier de manière durable. Tu es l'alter-égo dont j'avais besoin pour traverser ce brouillard, l'oreille attentive qui peut soutenir n'importe qui n'importe quand. J'espère que cette belle amitié qui nait durera pour longtemps. Et merci à ta mère pour nous avoir si bien nourries (Big up aux lasagnes).

Il est important de toujours garder le meilleur pour la fin. Au beau Martin. Merci d'être apparu dans ma vie au moment où je m'y attendais le moins et d'y avoir rapidement pris la plus belle place. Merci pour ta patience durant l'élaboration de cette thèse et pour avoir supporté la distance qui nous sépare sans jamais te lasser, en faisant toujours plus d'efforts pour qu'elle ne nous impacte pas. Merci pour ce chez nous que nous sommes en train de créer et qui me remplit de bonheur. Mais le plus important, merci pour tout l'amour que tu me portes et pour la joie que tu m'apporte au quotidien. Tu es un homme merveilleux qui a fait de moi une femme comblée et profondément amoureuse.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
A) Le lymphome B diffus à grandes cellules :	17
I) Généralités :	17
II) Les lymphomes B diffus à grandes cellules :	18
III) Facteurs pronostiques des lymphomes B diffus à grandes cellules :	19
1) Facteurs pronostiques initiaux:	19
a) Classification de Ann Arbor :	19
b) International Prognostic Index (IPI) :	21
2) Place de l'imagerie dans l'évaluation pronostique des lymphomes B diffus :	21
a) Historique :	21
b) Place de la TEP dans le bilan d'extension initial (TEPO) :	22
c) Evaluation de la réponse au traitement :	23
IV) Traitements des lymphomes	24
B) La tomographie par émission de positons :	25
I) Qu'est-ce que la tomographie par émission de positons ?	25
1) Généralités :	25
2) Principes physiques à l'origine des images tomoscintigraphiques :	25
a) A l'échelle nucléaire :	25
b) Libre parcours moyen, réaction d'annihilation et interactions avec le milieu :	25
3) Principes de formation des images tomoscintigraphiques :	27
a) Principe des coïncidences :	27
b) Système de détection des tomoscintigraphes à émission de positons :	28
c) Mode d'acquisition et reconstruction tomographique :	30
4) Rôle du scanner dans les images tomoscintigraphiques :	32
II) La tomographie par émission de positon au 18F-FDG :	32
1) Le 18F-FDG ⁽³⁶⁾ :	32
2) Présentation de la Valeur de fixation normalisée ou Standardized Uptake Value (SUV) :	33
C) Critères d'interprétation dans l'évaluation de la réponse des LBDGC :	35
I) Analyse de la TEP pré-thérapeutique:	35
II) Evaluation de la réponse au traitement :	35
1) Les scores de Deauville et de Lugano :	35
2) Mesure du Δ SUVmax :	36
3) Evaluation précoce de la réponse au traitement :	37
a) Etude LNH07-3B ^(47, 48) :	37
b) Confirmation de l'impact pronostique du Δ SUVmax, l'étude GAINED ⁽⁴⁹⁾ :	39
4) Analyse de la TEP de fin de traitement :	40

D) Nouvelles avancées technologiques et critères d'interprétation :.....	40
MATERIEL ET METHODES :	41
I) Méthodes :.....	41
II) Réalisation des examens :	41
III) Reconstruction des images :.....	41
IV) Analyse des images :.....	42
1) Délimitation des ROI :	42
2) Echelle de Deauville quantitative et classification de Lugano :.....	42
1) Calcul du Δ SUVmax	43
V) Tests statistiques :	43
1) Analyse des variables numériques :	43
2) Analyse de l'impact sur la prise en charge des patients :.....	44
RESULTATS	45
I) Population :.....	45
II) Analyse des mesures avec Q.CLEAR vs AC :	46
1) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP0 :	47
2) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP2 :	48
3) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP4:	49
4) Analyse de mesures du Δ SUVmax à TEP2 et à TEP4 :	49
III) Analyse des mesures avec Q.CLEAR vs EARL :	50
1) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP0:.....	51
2) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP2 :	51
3) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP4 :	52
4) Analyse de mesures de Δ SUVmax à TEP2 et à TEP4 :.....	53
IV) Impact de ces variations de mesure sur la prise en charge des patients :.....	53
1) Evaluation de la réponse à 2 et 4 cures :.....	53
a) EARL vs Q.CLEAR :	53
b) AC vs Q.CLEAR :	55
c) Etude du cas de Mr P., une discordance constante entre les différentes reconstructions :	56
d) Relevé global des discordances :	59
2) Impact sur la prise en charge des patients :	59
a) Q.CLEAR vs EARL :	59
b) Q.CLEAR vs AC :.....	59
DISCUSSION :	60
REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES:	66

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Classification des lymphomes B selon les recommandations OMS 2008. _____	18
Tableau 2: Classification de Ann Arbor, Cotswolds 1989 (2) _____	19
Tableau 3: Classification de Ann Arbor modifiée, Lugano 2014 (3) _____	20
Tableau 4: Avidité des lymphomes, « 18F-FDG avidity in lymphoma readressed : a study of 766 patients », Weiler-Sagie et al., Journal of Nuclear Medicine, 2010. _____	22
Tableau 5: Libre parcours moyen (LPM) des principaux isotopes utilisés en médecine humaine. _____	25
Tableau 6: Caractéristiques des cristaux, « Principe et technique de la TEP couplée à la TDM », Soret et al, 2017 (26). _____	29
Tableau 7: Valeurs seuils de positivité du Δ SUVmax à TEP2 et TEP4. _____	38
Tableau 8: Modification de la prise en charge selon le calcul du Δ SUVmax dans GAINED. _____	39
Tableau 9: Reconstructions disponibles en fonction des acquisitions. _____	41
Tableau 10: Critères d'évaluation des scores de Deauville et de Lugano. _____	42
Tableau 11: Caractéristiques des patients inclus (n = 94). Les données sont exprimées en « moyenne (DS) » pour l'âge et en « nombres de patients (%) » pour les autres valeurs. _____	45
Tableau 12: Répartition des valeurs mesurées avec Q.CLEAR par rapport aux valeurs mesurées avec AC. _____	46
Tableau 13: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEPO, exprimée par la médiane [minimum – maximum]. _____	47
Tableau 14: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEP2, exprimée par la médiane [minimum – maximum]. _____	48
Tableau 15: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEP4, exprimée par la médiane [minimum – maximum]. _____	49
Tableau 16 : Répartition des valeurs selon Q.CLEAR par rapport à EARL. _____	50
Tableau 17: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEPO, exprimée par la médiane [minimum – maximum]. _____	51
Tableau 18: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEP2, exprimée par la médiane [minimum – maximum]. _____	52
Tableau 19: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEP4, exprimée par la médiane [minimum – maximum]. _____	52
Tableau 20: Score de Lugano selon EARL vs AC/Q.CLEAR, à TEP2. _____	54
Tableau 21: Score de Lugano selon EARL vs AC/Q.CLEAR, à TEP4. _____	54
Tableau 22: Réponse thérapeutique des patients selon Δ SUVmaxTEPO-2 sur EARL vs AC/Q.CLEAR. _____	54
Tableau 23: Réponse thérapeutique des patients selon Δ SUVmaxTEPO-4 sur EARL vs AC/Q.CLEAR. _____	55
Tableau 24: Score de Lugano selon AC vs Q.CLEAR, à TEP2. _____	55
Tableau 25: Score de Lugano selon AC vs Q.CLEAR, à TEP4. _____	55
Tableau 26: Réponse thérapeutique des patients selon Δ SUVmaxTEPO-2 sur AC vs Q.CLEAR. _____	56
Tableau 27: Réponse thérapeutique des patients selon Δ SUVmaxTEPO-4 sur AC vs Q.CLEAR. _____	56
Tableau 28: Relevé global des discordances. _____	59
Tableau 29: Score de Lugano et Δ SUVmax de Mr P. à TEPO, TEP2 et TEP4. _____	60

TABLE DES FIGURES :

Figure 1: Aspect métabolique et chimiosensibilité des lymphomes. _____	23
Figure 2: Schéma de l'annihilation du positon émis après association avec l'électron, « Principe et technique de la TEP couplée à la TDM », par Soret et al, 2017. _____	26
Figure 3: Nature des interactions en fonction de l'énergie cinétique de la particule. _____	26
Figure 4: Ligne de réponse et paire de détecteurs. _____	27
Figure 5: Les différentes coïncidences en TEP, « 18F-FDG PET imaging of breast cancer : evaluation of the metabolic behaviour of the different breast cancer subtypes and prediction of the tumor response to neoadjuvant chemotherapy », Humbert O, 2015. _____	28
Figure 6: Principe du "temps de vol". _____	30
Figure 7: Schéma explicatif des algorithmes itératifs, « Principe et technique de la TEP couplée à la TDM », par Soret et al, 2017. _____	31
Figure 8: Accumulation du 18F-FDG-6P dans les cellules. _____	33
Figure 9: Représentation des mesures de SUV les plus courantes, « Innovations technologiques en médecine nucléaire », Irène Buvat, 2011. _____	34
Figure 10: Schéma thérapeutique de l'étude LNH07-3B. _____	38
Figure 11: Courbe présentant la survie globale selon le Δ SUVmax à TEP2 et TEP4 dans l'étude LNH07-3B. _____	38
Figure 12: Courbe présentant la survie sans progression selon le Δ SUVmax à TEP2 et TEP4 dans l'étude LNH07-3B. _____	38
Figure 13: Schéma thérapeutique de l'étude GAINED. _____	39
Figure 14: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs AC à TEP0. _____	47
Figure 15: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs AC à TEP2. _____	48
Figure 16: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs AC à TEP4. _____	49
Figure 17: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs EARL à TEP0. _____	51
Figure 18: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs EARL à TEP2. _____	52
Figure 19: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs EARL à TEP4. _____	53
Figure 20: Acquisition de Mr P. à TEP0, TEP2 et TEP4 et mesures des SUVmax selon les trois reconstructions. _____	58

INTRODUCTION

Les nombreuses avancées technologiques en médecine nucléaire ont permis d'obtenir les capacités de détection excellentes des TEP modernes (Cristaux LYSO, photodétecteurs SIPMs, technique « temps de vol », etc...). Ces nouvelles machines offrent une très bonne qualité d'image et une acquisition toujours plus rapide, ayant favorisé le développement de nouveaux algorithmes de reconstruction, présentés comme plus performants que les reconstructions OSEM classiques.

L'un de ces nouveaux algorithmes, appelé Q.CLEAR, a été développé par le constructeur General Electric Health Care (GEHC). Les différentes études publiées dans la littérature soulignent les meilleures performances de Q.CLEAR comparativement aux reconstructions OSEM classiques : meilleur rapport signal sur bruit, meilleure évaluation de l'activité tumorale et meilleure détectabilité des lésions.

La TEP/TDM au FDG est utilisée comme outil diagnostique, pronostique et de suivi des hémopathies malignes comme les lymphomes, dont les critères d'interprétation sont bien établis. Les recommandations internationales de Deauville en 2009 et de Lugano en 2011 ont proposé l'échelle de Deauville à 5 points, comparant visuellement la fixation tumorale avec la fixation physiologique du foie et du médiastin. Les résultats de l'essai GAINED, essai multicentrique de la Lymphoma Study Association (LYSA) sur les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC), ont permis de confirmer que l'analyse thérapeutique quantitative, avec le calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, est l'outil le plus performant pour déterminer la stratégie thérapeutique avec un meilleur impact pronostique que celui de l'analyse visuelle (Deauville et Lugano).

Depuis 3 ans nous avons dans le service du centre Georges François Leclerc une caméra TEP GE qui dispose de l'algorithme Q.CLEAR. L'objectif de cette étude a été de vérifier si les modifications de mesures d'activité tumorale avec Q.CLEAR étaient également observées dans une population homogène de lymphomes B diffus à grandes cellules. Ensuite, nous avons analysé si ces modifications pouvaient entraîner des changements significatifs sur l'analyse visuelle et l'analyse quantitative de la TEP au ^{18}F -FDG par rapport aux reconstructions OSEM classiques et de ce fait impacter la prise en charge de ces patients.

A) Le lymphome B diffus à grandes cellules :

I) Généralités :

Le système lymphatique est une entité constituée de l'ensemble des cellules qui assurent les défenses immunitaires de l'organisme. Ces cellules sont appelées les lymphocytes. Les lymphocytes sont principalement localisés dans les ganglions, les amygdales et la rate – appelés organes lymphoïdes - mais aussi dans les autres organes et principalement dans le système digestif, la peau, la sphère ORL, les testicules et le cerveau.

Les lymphomes sont un groupe hétérogène de pathologie qui correspond à la prolifération clonale des cellules du système immunitaire. Ils représentent l'hémopathie maligne la plus fréquente en France avec près de 12000 nouveaux cas par an et l'incidence globale est en augmentation. Il existe plus de 80 types de lymphomes différents en fonction de la lignée lymphocytaire touchée (lignée B ou T), de l'aspect histologique de la tumeur et des anomalies génétiques retrouvées sur les lymphocytes malades.

Les lymphomes malins non Hodgkiniens regroupent l'ensemble des lymphomes qui ne sont pas associés à la prolifération des cellules de Reed-Sternberg, celle-ci étant caractéristique des lymphomes de Hodgkin. Ils représentent 85% des lymphomes et 3% des cancers totaux, avec environ 10800 nouveaux cas en 2010 en France. Ils sont au 7^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 6^{ème} rang chez la femme. Ils sont à l'origine d'environ 3700 décès par an, représentant 2,5% des décès par cancer.

Les lymphomes non Hodgkinien représente un groupe très hétérogène de maladie aux caractéristiques épidémiologiques, à la présentation, au pronostic et aux traitements bien différents. Ils résultent majoritairement de la prolifération des lymphocytes B (85% des cas) et plus rarement des lymphocytes T (15% des cas). L'atteinte initiale est majoritairement strictement ganglionnaire mais 40% des lymphomes présentent au moins une atteinte extra-ganglionnaire au diagnostic, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

Ces lymphomes peuvent être de formes agressives ou indolentes. Les lymphomes agressifs sont les plus fréquents, représentant 50 à 60 % des lymphomes non hodgkiniens. Ils sont symptomatiques et d'évolution rapidement défavorable en l'absence de traitement adapté. Il est possible de les guérir à condition d'un traitement lourd et rapide. Les lymphomes indolents sont plus rares, représentant 40 à 50 % des lymphomes non hodgkiniens. Ils évoluent à bas bruit pendant des années, volontiers de manière asymptomatique. Ils ne nécessitent pas forcément de traitement de par cette évolution lente, et beaucoup d'entre eux font l'objet d'une surveillance régulière. Ils évoluent alors sur un mode chronique. En cas de traitement, la guérison est rare et les rechutes fréquentes. Un lymphome indolent peut parfois se transformer en lymphome agressif (15 à 40% des cas). L'apparition de signes généraux, d'un syndrome tumoral d'évolution rapide et/ou l'aggravation d'un syndrome inflammatoire doit faire suspecter une transformation et entraîner des examens complémentaires rapides.

Les principaux facteurs de risque mis en évidence pour les lymphomes non Hodgkiniens sont les infections chroniques virales (notamment VIH, hépatite C, virus Epstein-Barr (EBV)) et bactériennes (notamment inflammation gastrique chronique due à *Helicobacter pylori*), l'immunodépression chronique (médicaments immunosuppresseurs) ou l'exposition à des substances toxiques (comme les pesticides agricoles ou une chimiothérapie antérieure).

II) Les lymphomes B diffus à grandes cellules :

Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont la forme la plus fréquente de lymphome agressif, représentant environ 60 % des lymphomes non hodgkiniens, avec 5100 nouveaux cas par an en 2018. Leur incidence est en augmentation, de +84% de nouveau cas par an depuis 1990 (*Santé publique France, 2019*).

<u>Lymphome B diffus à grandes cellules, NOS</u>
<ul style="list-style-type: none">- Variante morphologique:<ul style="list-style-type: none">. Centroblastique.. Immunoblastique.. Anaplasique.. Autre variante rare. - Sous-types moléculaires:<ul style="list-style-type: none">. Lymphome à cellules B centro-germinales.. Sous-type à cellules B activées.
<u>Autre lymphome B à grandes cellules</u>
<ul style="list-style-type: none">. Lymphome B diffus à grandes cellules riche en histiocytes ou en cellules T.. Lymphome B diffus à grandes cellules primitif du système nerveux central.. Lymphome B diffus à grandes cellules primitif cutané, de la jambe.. Lymphome B diffus à grandes cellules associé à une inflammation chronique.. Lymphome B diffus à grandes cellules positif à EBV, NOS.. Lymphome B diffus à grandes cellules avec réarrangement IRF4.. Granulomatose lymphomatoïde.. Lymphome B diffus à grandes cellules primitif du médiastin (thymique).. Lymphome B diffus à grandes cellules intra-vasculaire.. Lymphome B diffus à grandes cellules positif à ALK.. Lymphome plasmoblastique.. Lymphome B diffus à grandes cellules positif à HHV8.. Lymphome B primitif des séreuses.
<u>lymphome B de haut grade:</u>
<ul style="list-style-type: none">. Lymphome B de haut grade avec sur-expression MYC et BCL2 et/ou BCL6.. Lymphome B de haut grade, NOS.
<u>Lymphome B non classable:</u>
<ul style="list-style-type: none">. Lymphome B non classable avec caractéristiques intermédiaires entre lymphome B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique.

Tableau 1: Classification des lymphomes B selon les recommandations OMS 2008.

Ils correspondent à la prolifération clonale de lymphocytes B matures. Leur évolution est rapide et leur pronostic assez sombre avec 50% de survie à 5 ans. Le qualificatif de « grandes cellules B » est dû à la présence de cellules dont les noyaux sont de grande taille : soit au moins égale à ceux des macrophages normaux ; soit au moins deux fois plus grande que ceux des lymphocytes normaux.

C'est une famille de lymphomes très différents de par leurs aspects morphologiques et leurs sous types moléculaires. Tous ces sous-types de lymphomes ont des pronostics et des prises en charges différents, et cette hétérogénéité

nécessite de trouver les index pronostiques les plus fiables pour ensuite décider du traitement qui sera adapté. Le tableau 1 récapitule les différents types de lymphome B diffus à grandes cellules selon la classification OMS 2008.

III) Facteurs pronostiques des lymphomes B diffus à grandes cellules :

1) Facteurs pronostiques initiaux:

a) Classification de Ann Arbor :

Stade I	Atteinte d'une seule région ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire (IE).
Stade II	Atteinte : <ul style="list-style-type: none"> - De deux ou plusieurs régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (II); - D'un seul organe ou site extra-ganglionnaire et d'une région ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE). <p>Le nombre de régions anatomiques envahies x est indiqué (IIx).</p>
Stade III	Atteinte : <ul style="list-style-type: none"> - De régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III) ; - L'atteinte de la rate est possible (IIIS) ; - L'atteinte d'un unique site extra-ganglionnaire par extension loco-régionale est possible (IIIE) ; <p>En cas d'atteinte de la rate ET d'un unique site extra-ganglionnaire par contiguïté : IIISE.</p> <p>III1 : Avec ou sans atteinte de la rate ou des aires ganglionnaires hilaires splénique, cœliaque ou portale.</p> <p>III2 : Avec atteinte diffuse des aires ganglionnaires para-aortiques, iliaques et mésentérique.</p>
Stade IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes ou site extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.
<p>Désignation applicable à tous les stades de la maladie :</p> <p>A : Pas de symptômes généraux.</p> <p>B : Présence de symptômes généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre > 38°C. - Sueurs nocturnes. - Perte de poids inexpliquée d'au moins 10% sur les 6 derniers mois. <p>X : Volumineuse masse tumorale = « Bulky disease » : Masse médiastinale de dimension supérieure à un tiers de la taille du médiastin ou masse ganglionnaire dont la plus grande dimension est ≥ 10cm.</p> <p>E : Atteinte viscérale par contiguïté.</p>	

Tableau 2: Classification de Ann Arbor, Cotswolds 1989 ⁽²⁾

L'échelle de Ann Arbor évalue l'extension ganglionnaire des lymphomes. Elle a été élaborée en 1971 lors de la « conférence on staging in Hodgkin's disease » à Ann Arbor ⁽¹⁾, puis modifiée en 1989 lors de l'élaboration des recommandations de Cotswolds ⁽²⁾. Elle a dans un premier temps été validée dans les lymphomes de Hodgkin mais est désormais couramment utilisée pour les lymphomes B diffus à grandes cellules. La classification de Ann Arbor est

exposée dans le tableau 2. Le pronostic d'un patient Ann Arbor I ou II, définissant une atteinte limitée, est meilleur que celui d'un patient Ann Arbor III ou IV, définissant une atteinte avancée.

Elle est aujourd'hui un outil pronostique intéressant, mais les décisions de traitement ne reposent plus sur son évaluation depuis l'avènement des méthodes d'imagerie. Les dernières recommandations de 2014 proposent une modification de cette classification ⁽³⁾.

La présence d'une volumineuse lésion, appelée Bulky disease, reste un facteur de mauvais pronostic, même pour les patients ayant une maladie limitée. Ainsi a été créé un stade II bulky, dont le caractère avancé ou limité sera à déterminer dans des études plus poussées sur des critères histologiques ou pronostiques. La notion de X présentée dans la classification de 1989 est donc supprimée de la classification. La définition de lésion bulk reste la même pour les lymphomes de Hodgkin (masse de plus de 10 cm ou masse médiastinale dont la taille dépasse le tiers du médiastin), mais elle est encore difficile à préciser pour les LBDGC. En effet, la taille minimale d'une lésion Bulk dans ces lymphomes n'est pas encore très claire. Dans ces conditions, il est recommandé de donner la plus grande taille de la masse.

La présence d'une invasion par contiguïté d'un site extra-ganglionnaire est de mauvais pronostic uniquement dans les maladies localisées. Dans les maladies stade III ou IV, le pronostic global est mauvais et la notion d'invasion extra-ganglionnaire par contiguïté n'a aucun impact. Ainsi, la stadification E n'est plus utilisée que pour les maladies d'étendue limitée. Il est à noter que les amygdales, l'anneau de Waldeyer et la rate sont considérés comme des territoires ganglionnaires.

Enfin, la présence de signes généraux n'ayant montré un caractère péjoratif que dans les lymphomes de Hodgkin, les stades A et B ne sont plus utilisés dans les autres types histologiques.

La classification de Ann Arbor modifiée est présentée dans le tableau 3.

Stade	Territoires concernés	Atteinte extra-ganglionnaire
Atteinte limitée		
Stade I	Atteinte d'une seule région ganglionnaire (I)	Atteinte d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire (IE) sans atteinte ganglionnaire associée.
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (II).	Atteinte d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire et d'une région ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE).
Stade II bulky	Stade II avec volumineuse masse : « bulky disease ».	Non applicable
Atteinte avancée		
Stade III	Atteinte de régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragmes ou atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique avec atteinte splénique.	Non applicable
Stade IV	Atteinte d'un site ou organe extra-ganglionnaire sans contiguïté associée à l'atteinte ganglionnaire.	Non applicable

Tableau 3: Classification de Ann Arbor modifiée, Lugano 2014 ⁽³⁾

b) International Pronostic Index (IPI) :

La plupart des facteurs pronostiques initiaux liés au malade ou à la maladie sont réunis dans le score IPI (Index pronostique international). C'est l'index de référence pour les lymphomes agressifs et donc pour les lymphomes B diffus à grandes cellules. Il repose sur l'évaluation de cinq facteurs, qui valent chacun 1 point :

- Stade III ou IV selon la classification de Ann Arbor.
- Âge du patient supérieur à 60 ans.
- Taux de LDH élevé.
- Au moins 2 sites extra-ganglionnaires envahis.
- Score ECOG / Index de performance supérieur ou égal à 2 (évalue l'état général du patient).

Il permet de définir ainsi 4 groupes pronostiques à court terme :

- Faible risque (IPI = 0).
- Faible risque intermédiaire (IPI = 1).
- Haut risque intermédiaire (IPI = 2).
- Haut risque (IPI > 2).

Certains facteurs pronostiques significatifs en pratique, comme l'état nutritionnel du patient ou la présence de comorbidités au diagnostic, ne sont pas pris en compte dans cet index mais doivent être évalués notamment pour la décision thérapeutique.

Il existe également un score IPI ajusté à l'âge (noté IPIaa), qui est plus simple d'utilisation pour la pratique clinique courante. Il repose sur l'évaluation du stade Ann Arbor, sur le taux de LDH et sur l'état général du patient via le score ECOG. Il ne prend donc pas en compte l'atteinte extra-ganglionnaire.

2) Place de l'imagerie dans l'évaluation pronostique des lymphomes B diffus :

a) Historique :

L'évaluation thérapeutique des lymphomes B diffus à grandes cellules par les méthodes d'imagerie a beaucoup évolué au cours des dernières décennies. Les premières recommandations visant à l'harmoniser et à la standardiser sont publiées en 1989 pour les lymphomes de Hodgkin à la suite de la réunion de Cotswolds ⁽²⁾ et en 1999 pour les lymphomes non hodgkiniens par « l'international working group » ⁽⁴⁾.

Elle repose alors sur la réalisation d'un scanner de qualité diagnostique, souvent mis en défaut par la présence de masse tissulaire résiduelle dans les zones initialement envahies. Ces masses résiduelles peuvent correspondre à de simples résidus fibrotiques, mais leur aspect anatomique ne permet pas de les différencier de résidus tumoraux actifs. Ainsi, ces premières recommandations admettaient un statut CRu (Complete Response unconfirmed) utilisé en cas de masses résiduelles de valeur pronostique floue. Dans les lymphomes malins non hodgkinien, tout ganglion dont la plus grande dimension transverse après traitement ne dépassait pas 1,5 cm était considéré normal, sans que l'on ne puisse présumer de la réelle activité tumorale au sein de ce ganglion (faux négatif).

Depuis les années 90, l'intérêt pour les techniques d'imagerie fonctionnelle a cru, et notamment celui pour la TEP au 18F-FDG ⁽⁵⁻⁷⁾. Dans un 1^{er} temps, les recherches s'orientent vers les outils qui permettront de discriminer ces masses résiduelles post-thérapeutiques et de mieux différencier les patients en réponse complète des patients présentant une maladie évolutive ^(5,6,8-10). Les études publiées ensuite vont prouver la meilleure sensibilité de la TEP au 18F-FDG pour visualiser l'activité métabolique néoplasique active au sein d'un tissu tumoral et ainsi évaluer le caractère pathologique des masses résiduelles ⁽⁷⁾, permettant finalement de discriminer les patients répondeurs à la chimiothérapie des patients non répondeurs, et d'adapter le traitement.

La TEP au 18F-FDG devient l'imagerie de référence pour le suivi des lymphomes avec les recommandations de *Juweid et al.* en 2007 ⁽¹¹⁾. Le choix d'un traceur glucosé repose sur l'avidité de la plupart des lymphomes pour le glucose, c'est-à-dire que les cellules tumorales consomment fortement le sucre de l'organisme et accumulent le 18F-FDG injecté. C'est le cas du lymphome B diffus à grandes cellules. Il existe toutefois des lymphomes non avides de FDG pour lesquels l'utilité de la TEP au 18F-FDG est limitée. Le tableau 4 présente l'avidité des lymphomes en fonction du type histologique.

Il est recommandé de coupler la TEP au 18F-FDG à un scanner ⁽¹²⁾, permettant la correction d'atténuation et une meilleure localisation des lésions. Le scanner sera réalisé plutôt sans injection couplé à la TEP pour la correction d'atténuation car le produit de contraste iodé entraîne une surestimation de l'activité dans le foie et le médiastin de 10 à 15% pouvant fausser l'interprétation comparative des examens en cours de traitement. Ce scanner non-injecté sera un scanner low dose pour diminuer les radiations reçues par le patient et un scanner anatomique avec injection pourra être réalisé après la TEP pour un meilleur repérage anatomique des lésions. Ce couplage au scanner est également la norme pour les TEP de suivi.

Histology	n	¹⁸ F-FDG-avid	Negative	% ¹⁸ F-FDG avidity
Hodgkin disease	233	233	0	100
Burkitt lymphoma	18	18	0	100
Mantle cell lymphoma	14	14	0	100
Anaplastic large T-cell lymphoma	14	14	0	100
Marginal zone lymphoma, nodal	8	8	0	100
Lymphoblastic lymphoma	6	6	0	100
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	4	4	0	100
Plasmacytoma	3	3	0	100
Natural killer/T-cell lymphoma	2	2	0	100
Diffuse large B-cell lymphoma	222	216	6	97
Follicular lymphoma	140	133	7	95
Peripheral T-cell lymphoma	10	9	1	90
Small lymphocytic lymphoma	29	24	5	83
Enteropathy-type T-cell lymphoma	3	2	1	67
Marginal zone lymphoma, splenic	3	2	1	67
MALT marginal zone lymphoma	50	27	23	54
Lymphomatoid papulosis	2	1	1	50
Primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma	5	2	3	40
All	766	718	48	94

Tableau 4: Avidité des lymphomes, « 18F-FDG avidity in lymphoma readressed : a study of 766 patients », *Weiler-Sagie et al., Journal of Nuclear Medicine, 2010.*

b) Place de la TEP dans le bilan d'extension initial (TEP0) :

Il s'agit ici de réaliser la stadification initiale de la maladie la plus fiable possible pour ensuite assurer le suivi sous traitement. La réalisation d'une TEP initiale présente une sensibilité pour la détection des lésions ganglionnaires et extra-ganglionnaires meilleure que le scanner, notamment pour les lésions infra-centimétriques, tant pour les lymphomes de Hodgkin ^(5, 13 - 18) que pour les lymphomes malins non hodgkiniens ^(7, 19 - 22). De plus, du fait de l'intérêt grandissant des méthodes d'interprétation semi-quantitatives et quantitatives dans la prise en charge des LBDGC en cours ou en fin de traitement, il est nécessaire de disposer de la TEP initiale.

c) Evaluation de la réponse au traitement :

i) Impact pronostique de la TEP en cours de traitement :

La TEP intermédiaire précoce, réalisée après 2 et 4 cures de chimiothérapie, permet d'évaluer la réponse précoce au traitement. Un patient ayant une TEP intermédiaire précoce positive aura un pronostic plus sombre qu'un patient ayant une TEP intermédiaire négative. Ainsi, selon la revue de littérature de *Kasamon et al.*⁽²³⁾ réalisée en 2008, le taux de rechute ou de progression chez les patients ayant une TEP intermédiaire positive est de 71 à 100%, pour une survie sans progression à 2 ans de 0 à 30% en l'absence de changement de ligne thérapeutique. Pour les patients ayant une TEP intermédiaire négative, ce taux de rechute ou progression diminue entre 0 et 36%, pour une survie sans progression à 2 ans bien meilleure, estimée entre 72 et 93%. Le délai avant cette rechute est également plus court en cas de TEP intermédiaire précoce positive, d'environ 1,5 mois contre 35 mois en cas de TEP intermédiaire précoce négative. La TEP intermédiaire montre même un impact pronostique supérieur au score IPI, avec une meilleure prévision de la survie sans progression et de la survie globale⁽²⁴⁾.

La TEP intermédiaire précoce est un très bon reflet de la chimio-sensibilité de la maladie. Il faut une diminution importante de la masse cellulaire tumorale pour ne plus avoir de traduction métabolique dans une lésion. Ainsi, pour une tumeur de 0.5 à 1 cm de diamètre et avec une bonne avidité pour le FDG, il n'y a plus de traduction métabolique significative en dessous d'un taux de $10^8 - 10^9$ cellules. Ainsi, une TEP intermédiaire négative traduit le passage du nombre de cellule tumorale sous le seuil de détection et non pas la disparition de toute la maladie.

La TEP après deux cures de chimiothérapie reflète la réponse des cellules ayant le temps de doublement le plus élevé et donc la meilleure chimiosensibilité, permettant de reconnaître les patients répondeurs précoces. La TEP après 4 cures de chimiothérapie confirme la bonne réponse au traitement avant de décider d'un changement de ligne.

La figure 1 illustre ce phénomène:

Un patient présentant une TEP négative après seulement 2 cures de chimiothérapie est appelé répondeur précoce, il souffre d'une maladie plus chimiosensible (courbe A) qu'un patient dont la TEP ne se négative qu'après 4 cures de chimiothérapie, correspondant à un patient répondeur lent (courbe B). Dans ces deux cas, la chimiothérapie permet une diminution du volume tumoral suffisante pour passer sous le seuil de détection de la TEP, qui apparaît alors négative.

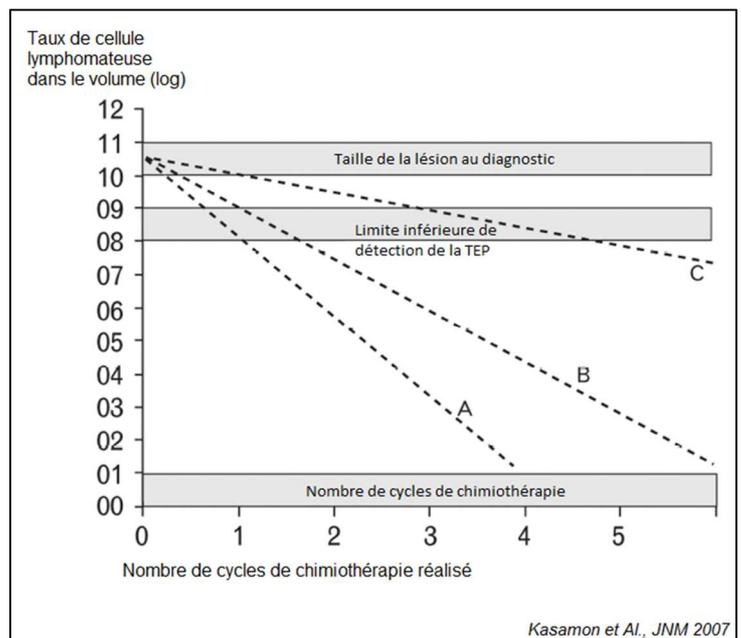


Figure 1: Aspect métabolique et chimiosensibilité des lymphomes.

En revanche, un patient dont les TEP intermédiaires à 2 et à 4 cures sont positives présente une maladie chimiorésistante (courbe C), traduisant par là un taux de cellules tumorales persistantes élevé malgré le traitement.

Cette capacité à évaluer la chimiosensibilité des lymphomes permet d'ajuster le traitement précocement en fonction de l'analyse métabolique. Ainsi, un traitement de sauvetage sera proposé aux patients chimiorésistants. Pour les patients répondeurs lents, une intensification du traitement permettra d'améliorer le taux de réponse tumorale. Enfin

pour les patients répondeurs, poursuite du traitement efficace en évitant au patient les effets indésirables de chimiothérapies plus lourdes non indispensables.

ii) Critères pronostiques de la TEP de fin de traitement :

La TEP de fin de traitement permet d'évaluer la réponse au traitement qui est un facteur pronostique majeur, et d'identifier les patients réfractaires. Les patients ayant une TEP de fin de traitement positive ont une survie sans progression plus faible que ceux ayant une TEP de fin de traitement négative. Il est rapporté aussi que les patients ayant un score 5PS de fin de traitement à 5 ont une survie sans progression inférieure à ceux ayant un score 5PS à 4⁽²⁵⁾. Cette différence de pronostic s'explique car le score 5PS = 4 ne concerne que des patients en réponse partielle, alors que le score 5PS = 5 peut concerner des patients en réponse partielle ou des patients en progression.

IV) Traitements des lymphomes

Le traitement des lymphomes repose majoritairement sur la chimiothérapie, rarement la radiothérapie.

La décision du traitement est prise par une équipe de médecins hématologues et spécialistes en imagerie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP). La prise en charge du lymphome B diffus à grandes cellules peut être représentative de celle des lymphomes malins non hodgkiniens agressifs car c'est le type histologique le plus fréquent. Un lymphome agressif doit bénéficier d'un traitement quel que soit son stade au diagnostic. Son évolution spontanée est mauvaise et la surveillance n'est pas une option bénéfique. Selon les recommandations HAS 2012, le traitement repose majoritairement sur la chimiothérapie couplée à une immunothérapie.

Il existe deux principaux schémas thérapeutiques :

Protocole R-ACBVP associant une immunothérapie de type Rituximab à une chimiothérapie de type ACBVP (doxorubicine (Adriblastine), Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prédnisone). Ce schéma est indiqué dans les lymphomes agressifs du sujet jeune.

Protocole R-CHOP associant une immunothérapie anti-CD20 (Rituximab) et une chimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide, adriamycine (Hydroxyadriamycine), vincristine (Oncovin) et corticoïde (Prednisone)). Ce schéma sera préféré pour les patients plus fragiles.

Le nombre de cures sera déterminé par les facteurs pronostiques (étendue de la maladie, index pronostiques initiaux, réponse au traitement, imagerie). En fonction de la réponse au traitement, une intensification (autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) ou un traitement de rattrapage peuvent être pratiqués. En cas de bonne réponse, le traitement repose habituellement sur 4 cures de chimiothérapie d'induction suivies de 4 cures de chimiothérapie de consolidation plus ou moins complétés par une autogreffe de cellules souches.

Le recours à une radiothérapie est rare et discuté au cas par cas en RCP pour le contrôle local de la maladie.

B) La tomographie par émission de positons :

I) Qu'est-ce que la tomographie par émission de positons ?

1) Généralités :

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle et moléculaire non invasive permettant d'obtenir des images 3D de la répartition d'une molécule d'intérêt dans un volume donné, grâce au suivi de la désintégration d'un traceur radioactif par émission de positons. Le principe de la tomographie par émission de positons (TEP) repose donc, comme son nom l'indique, sur l'émission de particules chargées positivement - appelées positons – lors de la désintégration de certains traceurs faiblement radioactifs.

Ces traceurs faiblement radioactifs sont appelés radiotraceurs ou médicaments radiopharmaceutiques lorsqu'ils sont utilisés chez l'homme. Les radiotraceurs sont constitués de l'association d'une molécule d'intérêt, appelée molécule vectrice, et d'un radionucléide. Le choix de la molécule vectrice dépend de la question posée. Elle est choisie selon sa répartition dans l'organisme en situation physiologique ou pathologique ou pour étudier son évolution au cours du temps lors de l'étude de certaines fonctions biologiques. Le radionucléide est un isotope radioactif qui, une fois associé à la molécule vectrice, va permettre de la suivre au sein de l'organisme et de la rendre détectable par les différentes caméras. Les radiopharmaceutiques utilisés en imagerie diagnostique ne doivent pas avoir d'activité biologique significative, ils permettent simplement le suivi de la molécule vectrice sans interférer dans ses échanges. Dans ces conditions, le taux de radionucléide détecté dans un organe donné sera le reflet du taux de la molécule d'intérêt dans ce même organe.

2) Principes physiques à l'origine des images tomoscintigraphiques :

a) A l'échelle nucléaire :

Les radionucléides utilisés en TEP sont donc des isotopes radioactifs dont le retour à l'état de base, appelé désintégration, passe par l'émission d'un positon. Ces radionucléides possèdent dans leur noyau un excès de protons.

b) Libre parcours moyen, réaction d'annihilation et interactions avec le milieu :

Le positon émis va traverser les tissus alentours sur une très courte distance dépendante de son énergie cinétique initiale, mais n'excédant pas quelques millimètres. Au court de son trajet, il va perdre son énergie cinétique à force de collision avec les électrons du milieu, jusqu'à s'arrêter. La distance parcourue jusqu'à son arrêt est appelée libre parcours moyen (LPM) et dépend de l'énergie cinétique que possédait le positon à son émission. Les isotopes utilisés en médecine humaine doivent donc avoir un libre parcours moyen le plus petit possible pour être le plus représentatif du lieu de la désintégration. Le tableau 5 résume les LPM des isotopes les plus courants.

ISOTOPES	LPM dans l'eau (mm)
¹⁸ F	0,6
¹¹ C	1,1
⁶⁸ Ga	3,1
¹⁵ O	2,7
¹³ Na	1,5

Tableau 5: Libre parcours moyen (LPM) des principaux isotopes utilisés en médecine humaine.

Revenu à un état de repos, le positon va s'associer avec un électron du milieu. Ces deux charges opposées appariées vont s'annihiler et produire deux photons γ de 511KeV chacun (figure 2). Ces deux photons γ sont émis dans des directions quasiment opposées par rapport au site de l'annihilation, selon un angle de $180 \pm 0,5^\circ$. L'incertitude de $\pm 0,5^\circ$ est due à l'énergie résiduelle du positon avant son annihilation, ce qui entraîne une quantité de mouvement supplémentaire à celle engendrée par celle-ci.

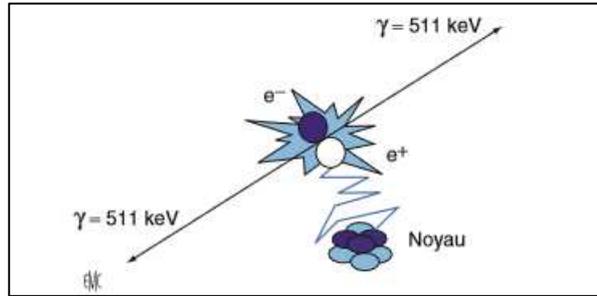


Figure 2: Schéma de l'annihilation du positon émis après association avec l'électron, « Principe et technique de la TEP couplée à la TDM », par Soret et al, 2017.

Les deux photons γ vont alors traverser à leurs tours les tissus environnants. Une partie d'entre eux va ressortir du patient sans interagir avec les particules du milieu, suivant une trajectoire linéaire depuis leur point d'émission jusqu'aux détecteurs du tomoscintigraphe. Toutefois, la plus grosse partie d'entre eux va interagir avec les particules des tissus traversés, modifiant leurs trajectoires, selon plusieurs mécanismes :

- L'effet photo-électrique : le photon γ interagit avec un électron du cortège électronique d'un autre atome et son énergie est totalement absorbée. L'électron est alors arraché à l'atome, qui devient ionisé. Il reviendra à l'état stable par réarrangement de son cortège électronique et l'émission d'un photon de fluorescence ou d'un électron Auger.
- L'effet Compton : Le photon gamma interagit avec un électron du milieu qui n'est pas ou qui est faiblement lié à un atome. Seule une partie de l'énergie du photon est transmise à l'électron sous forme d'énergie cinétique. Le photon est alors dévié de sa trajectoire initiale selon un angle θ proportionnel à l'énergie transférée à l'électron. L'effet Compton prédomine à 511KeV.
- Un troisième mécanisme, appelé « création de paires », ne concerne pas les réactions impliquées dans la tomoscintigraphie par émission de positon du fait de leurs faibles énergies.

La figure 3 résume l'ensemble des interactions possibles en fonction de l'énergie de la particule.

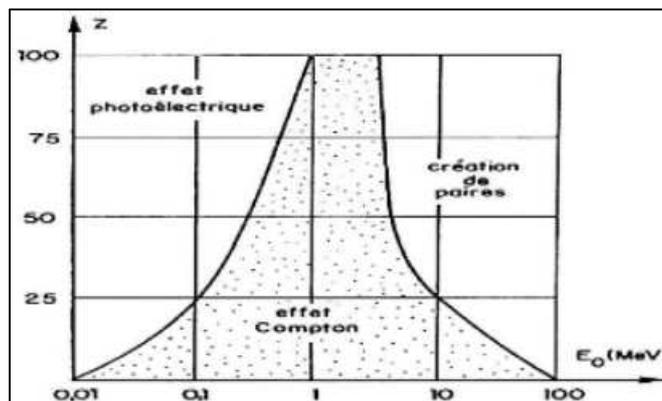


Figure 3: Nature des interactions en fonction de l'énergie cinétique de la particule.

3) Principes de formation des images tomoscintigraphiques :

L'annihilation a lieu à quelques millimètres seulement du site de désintégration initial du noyau excité. Localiser cette annihilation revient à connaître, avec une marge d'erreur acceptable correspondant au libre parcours moyen, l'endroit où se trouvent véritablement la radioactivité et la molécule d'intérêt. Ainsi, l'ensemble des mesures physiques conduisant à la réalisation des images tomoscintigraphiques repose sur la juste localisation de cette annihilation.

a) Principe des coïncidences :

Le tomographe est constitué d'un anneau de détecteurs placé autour du patient. Chaque détecteur est positionné à 180° du détecteur qui lui fait face sur l'anneau, formant une paire. Cette paire de détecteurs a pour but de détecter les photons γ qui ont été émis simultanément dans deux directions opposées au cours d'une même annihilation, c'est ce qu'on appelle les coïncidences vraies. L'annihilation a donc eu lieu sur cette ligne composée de la paire de détecteurs et passant par le site d'annihilation. Cette ligne théorique est appelée « ligne de réponse » (figure 4).

Seules les coïncidences vraies permettent de localiser correctement le site de l'annihilation.

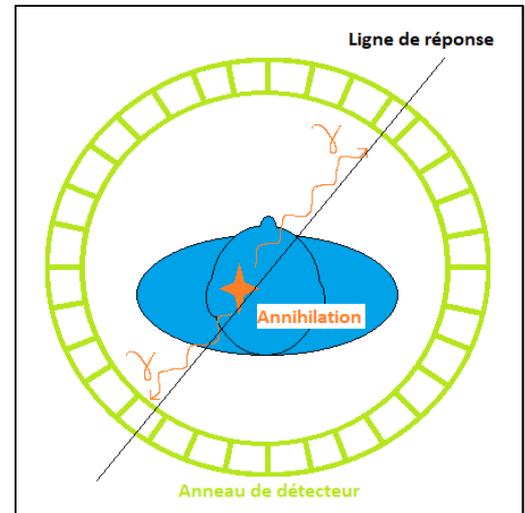


Figure 4: Ligne de réponse et paire de détecteurs.

Il arrive que deux photons γ issus de deux réactions d'annihilation différentes soient captés par une paire de détecteurs parfaitement opposés, mais sur une ligne de réponse erronée, mimant une coïncidence vraie. Ce sont les coïncidences fortuites ou aléatoires. Ces coïncidences aléatoires peuvent être favorisées par des photons γ isolés dont le photon opposé n'a pas été capté du tout parce qu'il a été absorbé par effet photo-électrique. Les coïncidences aléatoires entraînent une dégradation du rapport signal sur bruit. Elles sont d'autant plus nombreuses que l'activité est grande. Pour diminuer le nombre de coïncidences fortuites, il convient de diminuer la largeur de la fenêtre temporelle, c'est-à-dire diminuer le temps pendant lequel les paires de détecteurs peuvent admettre l'arrivée de deux photons incidents comme étant nés de la même annihilation. C'est la résolution temporelle.

Enfin, il arrive qu'un photon γ issu d'une annihilation soit dévié de sa trajectoire initiale par interaction dans les tissus (Effet Compton). Ce photon dévié peut ensuite être capté par une paire de détecteurs située sur une mauvaise ligne de réponse, ce qui entraîne une localisation faussée de l'annihilation initiale. Ce sont les coïncidences vraies diffusées. Pour diminuer les coïncidences diffusées, il est intéressant de diminuer la fenêtre temporelle comme pour les coïncidences fortuites, mais surtout de diminuer la fenêtre en énergie. En effet lors de l'effet Compton, le photon incident cède une partie de son énergie à l'électron rencontré. Le photon diffusé possède donc une énergie cinétique inférieure à 511KeV, dépendante de l'énergie transférée à l'électron. Le but est donc de permettre aux détecteurs de n'admettre que les photons dont l'énergie est concordante avec un photon non diffusé, soit 511 KeV. La fenêtre en énergie est donc centrée sur un pic de 511KeV, avec une marge d'erreur en plus ou en moins définissant la résolution en énergie du système.

Les différentes coïncidences sont illustrées sur la figure 5.

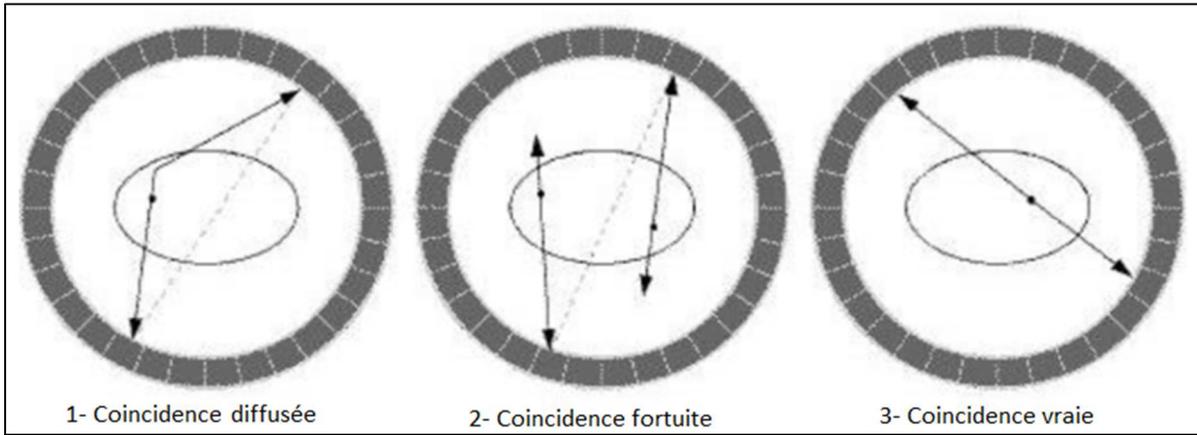


Figure 5: Les différentes coïncidences en TEP, « 18F-FDG PET imaging of breast cancer : evaluation of the metabolic behaviour of the different breast cancer subtypes and prediction of the tumor response to neoadjuvant chemotherapy », Humbert O, 2015.

b) Système de détection des tomoscintigraphes à émission de positons :

Le tomoscintigraphe est donc constitué d'un anneau de multiples détecteurs fonctionnant par paire. Ces détecteurs sont composés de l'association d'un cristal scintillant et d'un photodétecteur. Le cristal scintillant reçoit le photon γ qui va interagir avec les électrons du milieu et être transformé en signal lumineux ; c'est la scintillation. Le nombre de photon lumineux produit est proportionnel à l'énergie du photon γ . Plus les cristaux sont petits sur l'anneau de détection, plus les lignes de réponses mesurées sont fines, et plus la résolution spatiale du système est bonne. Toute cette énergie lumineuse sera ensuite transmise au photodétecteur qui la transformera en énergie électronique et électrique analysable.

i) Les cristaux scintillants :

Un bon cristal scintillant doit posséder les caractéristiques physiques suivantes ^(26, 27) :

- Une densité élevée, qui augmente la probabilité d'interaction des photons incidents avec les électrons du cristal dans une plus petite épaisseur. Il est possible alors de la taille du cristal et d'augmenter la résolution spatiale du système.
- Un bon rendement lumineux, soit une bonne capacité à amplifier le signal lumineux du photon incident par effet photoélectrique. Ainsi, la résolution en énergie augmente et l'impact des coïncidences diffusées diminue.
- Un faible temps de décroissance de la scintillation lumineuse, c'est-à-dire un nombre important de photon lumineux émis à partir du photon incident en un temps restreint. Plus le temps de décroissance est court et plus la fenêtre temporelle de détection est étroite, diminuant les risques de coïncidences fortuites. De plus, un cristal déjà occupé ne peut pas recevoir de nouveau signal. Ainsi, si son temps de décroissance lumineuse est court, la durée où le détecteur ne peut pas traiter le signal est raccourcie, ce qui améliore la détection des coïncidences vraies.
- Une résolution en énergie élevée, qui correspond à la capacité du système à discriminer les photons incidents en fonction de leur énergie afin d'éliminer les coïncidences diffusées et améliorer le rapport signal sur bruit.
- Un coût acceptable pour la société en fonction du service médical rendu.
- Une utilisation indépendante de la température.

Les caractéristiques des différents cristaux utilisés en TEP sont résumées dans le tableau 6.

Caractéristiques des scintillateurs utilisés en tomographie par émission de positons.

Scintillateur	NaI	BGO	GSO	LSO	LYSO	LaBr3
Densité (g/cm ³)	3,7	7,1	6,7	7,4	7,1	5,3
Coefficient d'atténuation à 511 keV (cm ⁻¹)	0,34	0,95	0,70	0,87	0,87	0,43
Résolution en énergie intrinsèque à 511 keV (%)	6,6	10,2	8,5	10	8 à 10	5,1
Constante de décroissance de la scintillation (ns)	230	300	30 à 60	40	41	25
Rendement lumineux intrinsèque (photons/MeV)	38 000	8200	7600	27 300	32 000	61 000

NaI : iodure de sodium ; BGO : germanate de bismuth ; GSO : orthosilicate de gadolinium ; LSO : oxyorthosilicate de lutécium ; LYSO : oxyorthosilicate de lutécium et d'yttrium ; LaBr3 : bromure de lanthane.

Tableau 6: Caractéristiques des cristaux, « Principe et technique de la TEP couplée à la TDM », Soret et al, 2017 (26).

Les cristaux à base d'iodure de sodium dopé au thallium NaI(Tl) ont longtemps été majoritairement utilisés du fait d'un coût abordable pour une bonne résolution en énergie et un rendement lumineux satisfaisant. Ils sont toutefois peu denses, nécessitant une certaine épaisseur ne permettant pas d'améliorer la résolution spatiale.

Le cristal de germanate de Bismuth (BGO) est au contraire très dense, mais sa résolution en énergie et son rendement lumineux sont faibles, et son temps de décroissance est élevé.

Les cristaux d'oxyorthosilicate de lutécium (LSO) et d'orthosilicate de gadolinium (GSO) sont plus récents. Ils possèdent une constante de temps relativement courte et un bon rendement lumineux. Toutefois, leur densité est moindre que le BGO.

L'un des derniers cristaux scintillants commercialisé est l'oxyorthosilicate de lutécium et d'yttrium (LYSO)⁽²⁸⁾. C'est un cristal très dense (550 à 1000/mm³) et de très petite taille (3 à 4mm de côté pour 15 à 25mm de profondeur) organisé en matrice, qui possède donc une excellente résolution spatiale.

Son rendement lumineux est excellent. Son rendement en énergie est également très bon, de 20 à 25% si il est couplé à un photomultiplicateur d'ancienne génération, mais peut descendre à 13% si il est couplé avec un SiPM. Son temps de décroissance de scintillation lumineuse est très rapide, ce qui permet l'utilisation des techniques « temps de vol » ou « time-of-flight », avec des valeurs de TOF mesurées le plus souvent aux alentours de 400cps/sec, mais les constructeurs étudient actuellement des modèles pouvant descendre jusqu'à 250cps/sec.

ii) Les photodétecteurs :

Le photodétecteur reçoit l'énergie lumineuse amplifiée par le cristal. Dans la majorité des systèmes TEP, le flux photonique est dirigé dans un tube photomultiplicateur où il va arracher des électrons situés sur une cathode, par effet photoélectrique. Ces électrons mis en mouvement, chargés négativement, vont migrer vers plusieurs anodes successives. Grâce à un phénomène d'émission secondaire, le signal électronique est amplifié jusqu'à devenir mesurable en sortie du détecteur sous forme d'un signal électrique, et ce même si le signal de base était très faible. La capacité du photodétecteur à amplifier le signal électronique correspond à son rendement.

Les premiers photodétecteurs utilisés étaient des photomultiplicateurs. Leur rendement électronique est excellent et le temps de réponse pour convertir le signal lumineux en signal électrique est relativement faible. Toutefois ils sont volumineux, ce qui ne permet pas de les associer à des cristaux de très petites tailles. Pour améliorer la résolution spatiale, un petit nombre de photomultiplicateurs est associé à une matrice de nombreux cristaux de petites tailles. Toutefois, la multiplicité des cristaux pour un même photodétecteur entraîne un partage des photons incidents et donc une diminution de la résolution en énergie⁽²⁶⁾.

Les photodiodes à avalanches ou APD sont des photodétecteurs semi-conducteurs de plus petite taille. Leur temps de réponse est très rapide mais leur rendement électronique est plus faible que les photomultiplicateurs. Elles nécessitent un système de régulation de la température car les électrons s'agitent dans le semi-conducteur en cas

d'augmentation de la chaleur, générant une perte de rendement. Ces photodiodes à avalanches permettent toutefois une amélioration de la résolution spatiale puisque leur plus petite taille permet de les coupler à un seul petit cristal.

Le Silicon Photomultiplier est l'un des photodétecteurs les plus récents disponibles, appelé SiPMs ^(29 - 31). Il est composé de l'association de plusieurs milliers de microcellules de photodiodes à avalanche de petite taille (10 à 100 microns) organisées en un bloc détecteur solide. Chaque microcellule, lorsqu'elle est activée par le signal lumineux venant du cristal, va entraîner une réaction d'amplification de l'ordre de 10^6 . Si un seul SiPM est couplé à un seul cristal (association en « un pour un »), il s'agit alors d'un Digital SiPM et chaque microcellule forme un circuit électrique individuel très représentatif du lieu d'arrivée du photon. Cela diminue le bruit en améliorant la résolution spatiale. Le rendement des SiPMs est excellent. Comme ils utilisent un système basé sur les photodiodes à avalanches, ils sont très sensibles à la chaleur et nécessitent un strict contrôle de la température environnante par un circuit d'eau froide gardant le composé à environ 19°C. Un SiPM trop chaud va s'activer et entraîner une réaction d'amplification pour des stimuli lumineux faibles voire inexistantes, créant un bruit. Le SiPM est placé à environ 80 à 90 cm du patient sur l'anneau et permet une FOV de 15 à 25cm par pas en axial. Sa résolution spatiale est l'une des meilleures du marché, évaluée à environ 3 à 5 mm pour une sensibilité de 10 à 20 cps/KBq et une résolution énergétique de 10 à 12% (lorsqu'il est couplé à un cristal performant comme le LYSO). L'un de ces grands avantages est de ne pas être perturbé par les champs magnétiques, permettant son couplage avec l'IRM.

iii) La technique en « temps de vol » ou « time of flight » (TOF):

Cette information, disponible sur les TEP de nouvelle génération, permet de mieux localiser l'annihilation sur la ligne de réponse ^(32 - 34). Lorsque la paire de détecteurs reçoit une coïncidence possédant les critères en temps et en énergie compatibles avec une coïncidence vraie, il se dessine la ligne de réponse. Avec la technologie TOF, il est possible d'étudier la différence de temps qui sépare l'arrivée de chacun des photons de cette coïncidence vraie sur chaque détecteur de la paire (figure 6).

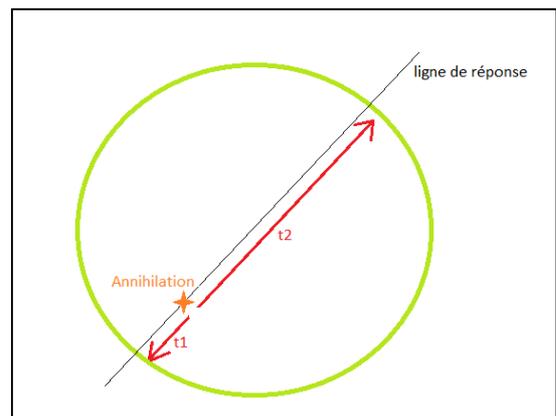


Figure 6: Principe du "temps de vol".

Les photons ayant tous les deux la même vitesse connue (celle de la lumière), et cette vitesse correspondant à la distance parcourue par le photon divisée par le temps nécessaire pour parcourir cette distance, la différence de temps d'arrivée des photons entre les deux détecteurs donne une indication sur la différence de distance qu'ils ont dû parcourir sur la ligne de réponse. On peut ainsi localiser leur point de départ, donc le lieu de l'annihilation, le long de la ligne de réponse. Les informations de l'analyse TOF permettent donc d'améliorer la résolution spatiale des systèmes.

c) Mode d'acquisition et reconstruction tomographique :

L'ensemble des coïncidences reçues par une paire de détecteurs est enregistré sous forme de projections dans un sinogramme grâce à la transformée de Radon. La transformée de Radon est une méthode mathématique permettant de passer du domaine spatial (réel) au domaine des projections. Un sinogramme contient donc l'ensemble des projections d'une coupe de l'objet ⁽³⁵⁾. Ce sinogramme doit ensuite être analysé et reconstruit par des algorithmes adaptés pour reformer l'image du patient. Il s'agit alors d'inverser la transformée de Radon, c'est la rétroprojection.

Il existe plusieurs méthodes de reconstruction 2D utilisées en routine clinique, et notamment :

- Méthode de reconstruction analytique, la rétroprojection filtrée est la méthode de reconstruction la plus utilisée en pratique courante. Il s'agit de réaliser la rétroprojection de chaque sinogramme selon les différents angles mesurés. Théoriquement, il faut une infinité de projections pour reconstruire une image fiable, ce qui est impossible. Ce nombre de projections limité crée des artefacts d'épandage en étoile autour des volumes à forte concentration d'activité, gênant l'interprétation. Un filtre est donc appliqué pour limiter ces artefacts, d'où le terme de « rétroprojection filtrée ». Un filtre rampe limitant les artefacts basses fréquences est ensuite appliqué, ce qui augmente parallèlement le bruit des images (artefacts hautes fréquences), qui doit être lissé par un nouveau filtre. C'est une méthode simple et rapide, mais les filtrages successifs donnent des images finales bruitées et approximatives.

- Les méthodes de reconstructions itératives permettent de s'affranchir de ces artefacts en étoile. Elles sont basées sur l'utilisation d'une matrice R. L'objet à reconstruire est alors le produit des projections par cette matrice. Le processus de reconstruction itératif est schématisé dans la figure 7 : Un objet f est projeté sous la forme d'un sinogramme S , correspondant au réel. Ce sinogramme S est ensuite rétroprojeté pour obtenir une image f' théorique, que l'on souhaite être la plus proche possible de l'objet f réel. Cette nouvelle image théorique f' est à son tour projetée sous la forme d'un sinogramme S' théorique. Les sinogrammes S et S' sont ensuite comparés, et S' va être de nouveau rétroprojeté en corrigeant les différences mesurées par le système entre S et S' . Cette succession de correction s'appelle l'itération. Chaque itération supplémentaire étant une nouvelle approximation, elle introduit un bruit dans l'image reconstruite. Celle-ci n'est donc jamais totalement la même que l'image réelle de l'objet.

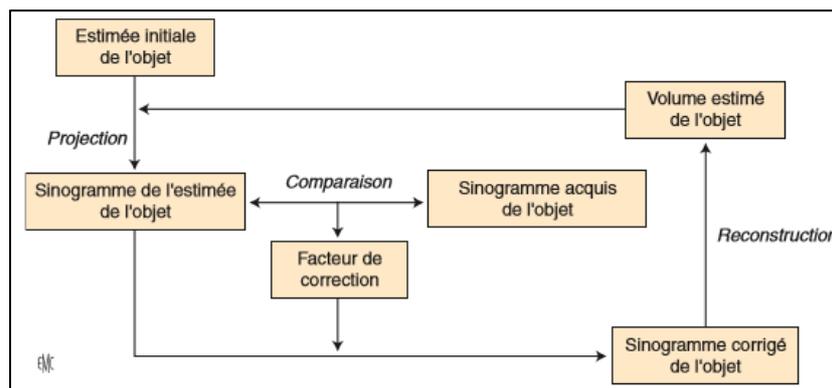


Figure 7: Schéma explicatif des algorithmes itératifs, « Principe et technique de la TEP couplée à la TDM », par Soret et al, 2017.

L'algorithme « Maximum Likelihood Expectation Maximization » est une méthode de reconstruction itérative statistique. Il s'agit de procéder à plusieurs itérations afin de diminuer la différence entre l'image estimée de l'objet et celle réellement mesurée. MLEM est un algorithme très lent car il faut plusieurs dizaines d'itérations pour obtenir une image correcte, et le bruit crée augmente rapidement.

L'algorithme « ordered subset expectation maximization (OSEM) », sur lequel sont basées les recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) pour l'évaluation thérapeutique des cancers et des lymphomes⁽³⁶⁾, est un algorithme dérivé de MLEM, mais permettant d'accélérer la reconstruction. Pour ce faire, les projections sont regroupées en sous-ensembles S avant itération. Le processus est donc S fois plus rapide qu'avec MLEM. Toutefois, le bruit augmentant à chaque itération, le nombre d'itération I doit être fixé à l'avance pour obtenir le meilleur rapport entre la qualité des images et ce bruit, sans jamais parvenir à une convergence totale entre l'image estimée et l'image réelle. Le plus souvent, le nombre d'itération est compris entre 2 et 4. C'est l'algorithme de reconstruction le plus utilisé en TEP.

EARL est la reconstruction OSEM recommandée pour les études multicentriques. Elle a été standardisée par l'EANM⁽³⁶⁾ pour harmoniser les mesures de SUVmax entre les différents centres et les différents systèmes TEP/TDM et d'acquisition, et permettre ainsi des images et des mesures comparables. Les recommandations EANM permettent de réaliser parallèlement à EARL une reconstruction additionnelle calibrée par chaque centre pour l'évaluation des images, mais qui ne doivent pas servir pour l'analyse quantitative qui sera faite avec EARL.

Les performances des systèmes TEP/TDM modernes ont permis le développement de nouveaux algorithmes de reconstruction plus performants, comme l'algorithme de reconstruction Q.CLEAR développé par GEHC. Il est basé sur l'algorithme BSREM « Block sequential regularized expectation maximization » et permet, contrairement à OSEM, d'atteindre la convergence sans entrainer un bruit majeur. Pour cela est introduit un paramètre de pénalité appelé β , qui va comparer chaque voxel d'intérêt avec les voxels voisins pour corriger le bruit créé (analyse a priori) et stopper les itérations lorsque l'image reconstruite sera suffisamment comparable à l'image réelle (souvent aux environs de 25 itérations nécessaires). Plus le paramètre β est élevé, plus le bruit est contrôlé mais l'image lissée et donc perd en détail. Le β doit donc être optimisé en équilibrant au mieux ces deux paramètres. Q.CLEAR ne nécessite pas de post-filtrage. C'est un algorithme rapide adapté à la prise en charge de routine.

- La résolution spatiale limitée des systèmes TEP entraîne des biais sur la visualisation des images les plus petites et notamment les images ponctuelles. Le signal d'une image ponctuelle va ainsi être étalé par le système à l'aide d'une convolution, les bords de l'image créée étant alors plus large que les bords de l'image réelle : C'est l'effet d'étalement ponctuel, ou « point spread function » (PSF). Certains systèmes TEP/TDM offrent des algorithmes permettant de mieux gérer cet effet et de recréer une image plus proche de l'image ponctuelle réelle.

4) Rôle du scanner dans les images tomoscintigraphiques :

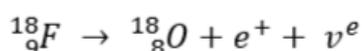
Lors de la traversée des tissus, le faisceau lumineux va être progressivement atténué, c'est-à-dire qu'il va perdre un certain nombre de ses photons jusqu'à ce qu'il atteigne le détecteur. Cette atténuation est dépendante des constantes physiques des milieux traversés et entraîne une visualisation erronée de l'activité dans le volume étudié. Lors d'un scanner, les rayons X émis vont traverser les différents tissus de l'organisme et en réaliser une cartographie. Cette cartographie couplée à la connaissance des différents coefficients d'atténuation des tissus traversés va permettre de corriger l'atténuation des photons incidents et de se rapprocher de la véritable répartition initiale du radiotraceur dans l'organisme. La réalisation d'un scanner permet également une meilleure localisation anatomique des anomalies et donc une meilleure sensibilité et spécificité de l'examen TEP.

II) La tomographie par émission de positon au 18F-FDG :

1) Le 18F-FDG⁽³⁷⁾:

Le 18F-FDG est un radiopharmaceutique analogue du désoxyglucose marqué au fluor 18.

Le groupement hydroxyle en position 2 du désoxyglucose naturel est remplacé par un atome de fluor 18, isotope radioactif du fluor 19. Le fluor 18 radioactif possède 9 protons dans son noyau. Son numéro atomique Z est donc plutôt bas et il se désintègre de ce fait majoritairement par émission de positons (à 97% pour seulement 3% par capture électronique). Lors de cette réaction, l'atome de fluor perd un proton pour devenir un atome d'oxygène stable, l'oxygène 18, avec émission d'un positon, selon la réaction suivante :



Le désoxyglucose ainsi marqué au fluor 18 est injecté au patient par voie intraveineuse.

Il rejoint les cellules consommatrices de glucose en suivant la voie naturelle de la glycolyse : Il entre dans les cellules par l'utilisation des transporteurs GLUT puis est phosphorylé par une hexokinase pour devenir le 18F-FDG-6P. A ce stade, le 18F-FDG-6P formé n'est pas pris en charge par les autres enzymes du cycle de la glycolyse du fait de l'absence de groupe hydroxyle en position 2. Il ne peut donc pas être métabolisé selon les voies vues ci-dessus, et va s'accumuler dans les cellules (figure 8).

C'est cette accumulation dans les cellules consommatrices de glucose qui est à la base de la TEP au 18F-FDG. Elle est le reflet d'un hypermétabolisme des cellules intéressées par rapport aux autres, sans que cela ne traduise nécessairement une situation pathologique.

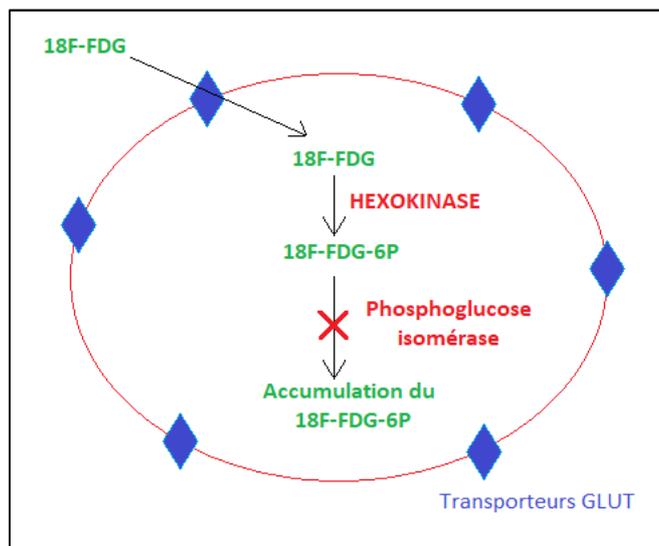


Figure 8: Accumulation du 18F-FDG-6P dans les cellules.

2) Présentation de la Valeur de fixation normalisée ou Standardized Uptake Value (SUV) :

Lorsqu'une anomalie est repérée en TEP, l'évaluation de son caractère pathologique est d'abord visuelle. Une accumulation du 18F-FDG dans une zone corporelle qui n'admet pas d'activité glucosée accrue en situation physiologique sera jugée comme suspecte. Le caractère focal d'une anomalie au sein d'un organe est également un critère pathologique. La comparaison de l'activité métabolique d'une zone avec l'activité des tissus alentours ou avec celle d'un organe de référence (notamment le foie) est également souvent utilisée pour discriminer les fixations physiologiques et pathologiques. Enfin, la connaissance de la physiopathologie de la maladie étudiée et de sa répartition dans l'organisme sont autant d'indices permettant de juger des résultats d'une image de tomoscintigraphie.

L'analyse visuelle reste une appréciation subjective de l'examen, dépendante d'un grand nombre de facteurs d'acquisition et de la situation au moment de celle-ci.

Pour rendre les résultats TEP plus objectifs et permettre de les comparer entre eux lors d'études scientifiques, au cours du suivi d'un patient ou entre différents centres, plusieurs méthodes quantitatives et semi-quantitatives ont été développées. La plus utilisée est la mesure de la valeur de fixation normalisée ou « standardized uptake value » (SUV). Le SUV est une mesure semi-quantitative définie par l'activité contenue dans un volume d'intérêt rapportée à l'activité totale injectée et divisée par la masse du patient :

$$SUV = \frac{\text{Fixation dans le volume d'intérêt (kBq/mL)}}{((\text{activité injectée en kBq}) / (\text{masse du patient en g}))}$$

Le calcul du SUVmax varie fortement en fonction des paramètres d'acquisition de l'examen (de près de 100% dans certaines études !) ^(38, 39). Afin d'assurer la représentativité de ce SUV en cancérologie entre les différents sites, des recommandations ont été publiées ⁽³⁶⁾. Ces recommandations prévoient les protocoles de réalisation des examens (préparation et installation des patients, activité à injecter, temps d'attente et d'acquisition, etc...) et les algorithmes de reconstructions adaptés à la prise en charge des patients.

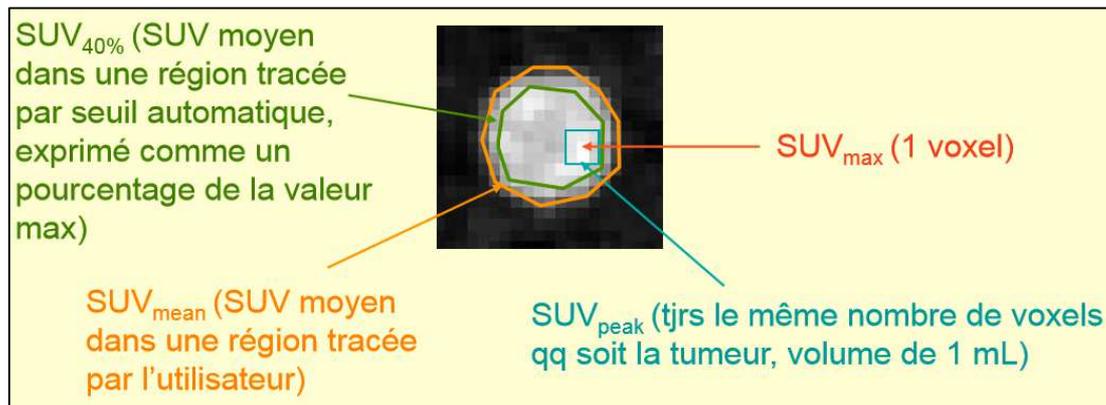


Figure 9: Représentation des mesures de SUV les plus courantes, « Innovations technologiques en médecine nucléaire », Irène Buvat, 2011.

Le SUV peut être calculé de multiples manières, qui dépendent du volume choisi comme représentatif de l'activité réelle au sein de l'objet ⁽³⁷⁾ (figure 9).

- SUV_{max} : Le volume utilisé pour calculer le SUV_{max} est le voxel de la tumeur ayant l'activité la plus élevée.
- SUV_{mean} : Le volume utilisé pour calculer le SUV_{mean} est choisi par l'utilisateur et tracé sur l'image. Les concentrations d'activité pour chaque voxel au sein de ce volume sont alors moyennées et c'est cette valeur moyenne qui est ensuite utilisée pour le calcul du SUV.
- SUV_{peak} : Un volume fixe de 1mL centré sur le voxel contenant l'activité la plus élevée est utilisé pour calculer le SUV_{peak} . Ce volume contient donc toujours le même nombre de voxel quelle que soit la tumeur. Les concentrations d'activité de chaque voxel de ce volume fixe sont alors moyennées comme lors du calcul du SUV_{mean} .
- $SUV_{40\%}$: Le volume utilisé est tracé automatiquement par le système en ne gardant que les voxels dont la concentration d'activité est supérieure à 40% de la valeur maximale d'activité de ce volume. Les valeurs de concentration des voxels inclus sont alors moyennées comme vu pour le SUV_{mean} et $peak$.

Toutes ces mesures ont des avantages et des inconvénients et leur utilisation est dépendante de l'information recherchée. Le SUV_{max} est le paramètre le plus simple d'utilisation. Sa mesure est automatique et ne dépend pas de l'utilisateur. Ses inconvénients sont qu'il ne décrit le métabolisme de la tumeur qu'à partir d'un voxel unique et qu'il dépend fortement des paramètres d'acquisition tel le volume partiel. Toutefois, le respect des recommandations standardisées de réalisation des examens tomoscintigraphiques ⁽³⁶⁾ permette une bonne reproductibilité de ce paramètre, qui reste donc le plus utilisé en routine clinique.

Le SUV_{mean} reflète l'activité métabolique d'une plus grande partie de la tumeur mais est dépendant de l'utilisateur. L'utilisation d'un volume variable et le moyennage des valeurs le rendent peu performant pour les lésions de petite taille, à cause de l'effet de volume partiel.

Le SUV_{peak} , qui ne dépend pas de l'utilisateur et utilise un volume fixe de 1 mm³, est plus sensible pour les petites lésions.

C) Critères d'interprétation dans l'évaluation de la réponse des LBDGC :

I) Analyse de la TEP pré-thérapeutique:

Les premières recommandations de la TEP au 18F-FDG en pré-thérapeutique sont publiées en 2007 par *Juweid et al.* et *Cheson et al.* lors de l'international harmonization project ^(11, 41). Ils recommandent la réalisation d'une TEP au 18F-FDG dans l'évaluation initiale des lymphomes pour faciliter l'interprétation de la TEP de fin de traitement. La TEP devient l'examen d'imagerie de référence pour tous les lymphomes avides de FDG lors des recommandations de Lugano en 2014 ⁽³⁾.

Selon la revue de littérature réalisée par *Barrington et al.* en 2014 ⁽¹²⁾ pour les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, la réalisation d'une TEP avant traitement entraîne une modification de la prise en charge thérapeutique chez 3 à 25% des patients. Cette modification de prise en charge est principalement associée à une majoration du stade de la maladie par rapport à ce qui était suspecté au scanner (upstaging). Elle concerne selon les séries 8 à 41% des patients tous types de lymphomes confondus. La diminution du stade de la maladie est plus rare (downstaging), concernant 0 à 5% des patients tous types de lymphomes confondus.

L'interprétation repose sur une analyse visuelle : toute hyperfixation focale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire qui ne peut être expliquée par la répartition physiologique du radiotracer ou par un processus non tumoral (infection, inflammation...) est considérée comme étant d'origine lymphomateuse ⁽³⁾.

Pour certains organes, l'impact pronostique de la TEP est plus codifié :

- L'évaluation de l'atteinte médullaire des lymphomes B diffus à grandes cellules repose désormais sur la positivité de la TEP. Une fixation médullaire focale ou multifocale est un argument très sensible en faveur d'une atteinte médullaire, plus sensible encore que la biopsie médullaire ^(3, 42). Ainsi, en cas de TEP positive sur la moelle, il n'est plus recommandé de réaliser de biopsie et la moelle est considérée comme envahie. En revanche, une TEP négative ne permet pas d'éliminer une atteinte médullaire, celle-ci pouvant être trop minime pour avoir une traduction métabolique. Ainsi en cas de TEP initiale négative, la biopsie reste indiquée.
- L'évaluation de l'atteinte splénique et hépatique est plus sensible en TEP qu'avec le scanner de qualité diagnostique. En effet, la taille de la rate n'est pas un critère sensible pour juger de son envahissement. Toute hyperfixation de la rate supérieure à la fixation hépatique et à distance des traitements, qu'elle soit focale, multifocale ou diffuse, est suspecte, même en l'absence de splénomégalie (flèche splénique > 13 cm). La taille du foie ne prévaut également pas de son envahissement. Ainsi, toute hyperfixation focale ou diffuse du foie sera considérée comme pathologique.

II) Evaluation de la réponse au traitement :

1) Les scores de Deauville et de Lugano :

Lorsque la TEP au 18F-FDG est recommandée pour la première fois en 2007, les recommandations portent principalement sur la TEP de fin de traitement. Il est alors recommandée une analyse uniquement visuelle basée sur la taille des lésions, l'activité mesurée au pourtour de ces lésions et l'activité du médiastin (recommandations IHP 2007 ^(11, 41)). Cette vision binaire des images, entre TEP positive et TEP négative, n'est pas adaptée pour l'analyse des TEP en

cours de traitement. Celles-ci étant réalisées précocement, il persiste des hyperfixations sur les lésions initiales malgré une bonne chimiosensibilité et un traitement efficace (risques de faux positifs). De plus, l'évaluation anatomique par la taille des lésions exposait à une grande variabilité inter-observateurs.

C'est en 2009 qu'a eu lieu l'international workshop de Deauville en France⁽⁴³⁾ durant laquelle sera proposée l'utilisation d'une nouvelle échelle visuelle, appelée échelle de Deauville, qui sera par la suite validée et recommandée^(3, 12) pour l'interprétation des TEP en cours et en fin de traitement des lymphomes avides de FDG et notamment des lymphomes B diffus à grandes cellules.

L'échelle de Deauville est une échelle en 5 points, d'où son nom anglais « 5-point-scale » - « 5PS ».
Elle permet d'évaluer la réponse métabolique des patients en cours ou en fin de chimiothérapie en comparant le métabolisme des lésions lymphomateuses avec l'accumulation physiologique du FDG au niveau du médiastin et du foie.

Score 5PS :

- 1- Pas de fixation pathologique
- 2- Fixation inférieure ou égale au médiastin
- 3- Fixation supérieure au médiastin mais inférieure ou égale au foie
- 4- Fixation modérément supérieure au foie
- 5- Fixation 2 à 3 fois supérieure au foie ou apparition de nouvelles lésions⁽⁴⁴⁾.

Ainsi, un score de Deauville de 1 à 3 traduit une TEP négative et correspond à une réponse métabolique complète (fixation de la lésion la plus hypermétabolique inférieure ou égale à celle du foie. Dans le cadre particulier d'un essai thérapeutique et si une désescalade du traitement est envisagée, le score 3 pourrait être considéré comme une réponse partielle⁽³⁾.

Un score à 4 ou 5 traduit une TEP positive et correspond à une réponse métabolique partielle ou à une progression sur la TEP intermédiaire, ou à une maladie résiduelle et donc un échec de traitement sur la TEP de fin de traitement.

L'échelle de Lugano, rapportée en 2014 par *Cheson et al.*⁽³⁾, propose une meilleure délimitation des patients dont la TEP est positive. Les patients dont la fixation tumorale est inférieure à celle du foie (5PS 1 à 3) sont toujours considérés en réponse métabolique complète (Complète metabolic response, « CMR »). Les patients dont la fixation tumorale est supérieure à celle du foie mais inférieure à la fixation tumorale initiale à TEPO sont classés en réponse partielle (Partial response, « PR »). Enfin, les patients ayant de nouvelles lésions ou dont la fixation tumorale augmente entre la TEPO et la TEP de réévaluation sont classés en progression (Progressive disease, « PD »).

2) Mesure du Δ SUVmax :

Il existe plusieurs manières de mesurer l'activité contenue dans un volume d'intérêt, et l'une des méthodes les plus utilisées en pratique est le calcul du SUVmax, qui ne retient l'activité que du voxel où elle y est maximale dans le champ étudié. C'est la méthode la plus explorée dans les différentes études sur l'analyse semi-quantitative des TEP intermédiaires dans les lymphomes^(44, 46), et celle que nous retiendrons également pour notre étude.

L'interprétation semi-quantitative des lymphomes B diffus à grandes cellules consiste à calculer le pourcentage de réduction de l'activité maximale lésionnelle entre la TEP réalisée avant traitement (TEPO) et la TEP de réévaluation en cours de traitement (iTEP). Ce pourcentage de diminution d'activité est appelé « Δ SUVmax ».

Le Δ SUVmax est ainsi défini :

$$\Delta\text{SUVmax} = \frac{\text{SUVmax}_{\text{TEPO}} - \text{SUVmax}_{\text{iTEP}}}{\text{SUVmax}_{\text{TEPO}}} \times 100$$

Où $\text{SUVmax}_{\text{TEPO}}$ et $\text{SUVmax}_{\text{iTEP}}$ sont les valeurs maximales d'activités lésionnelles mesurées avant traitement et en cours de traitement. S'il n'existe plus d'hyperfixation pathologique à iTEP, il faut mesurer la fixation résiduelle dans le site correspondant à la localisation initiale la plus hypermétabolique.

Si l'échelle de Deauville possède des valeur prédictive négative et positive excellentes et meilleures que les critères IHP pour l'évaluation des lymphomes de Hodgkin (95% de survie sans progression à plus de deux ans quand iTEP est négative et seulement 13 à 27% si iTEP est positive), les résultats sont plus décevants pour le LBDGC (Bonne valeur prédictive négative (VPN) avec 73 à 86% de survie sans progression à plus de 2 ans si la iTEP est négative, mais valeur prédictive positive (VPP) moins bonne avec 18 à 74% de survie sans progression à 2 ans si iTEP est positive)⁽¹²⁾. Dans l'étude de *Itti et al.*⁽⁴⁵⁾ étudiant la survie sans progression des lymphomes B diffus à grandes cellules selon les résultats de TEP2, ils trouvent un meilleur impact pronostique lorsque l'analyse est faite selon le calcul du Δ SUVmax (Survie sans progression de 44% si Δ SUVmax \leq 66% et 79% si Δ SUVmax $>$ 66%) comparativement à l'analyse selon le score de Deauville seul (Survie sans progression de 59% en cas de iTEP positive (5PS \geq 4) et de 81% si iTEP négative (5PS $<$ 4)). Les autres avantages du Δ SUVmax sur le Deauville dans ces lymphomes sont une meilleure reproductibilité inter-observateurs et le caractère de critère continu, plus représentatif du comportement tumoral sous chimiothérapie qu'une échelle par palier⁽⁴⁴⁾.

3) Evaluation précoce de la réponse au traitement :

Deux essais multicentriques ont permis de confirmer l'intérêt du Δ SUVmax dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement :

a) Etude LNH07-3B^(47, 48) :

Avant cette étude, les patients jeunes à haut risque de récurrence (IPIaa \geq 2) bénéficiaient d'un traitement par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques quelle que soit la chimiosensibilité de leur maladie, ce qui entraînait une lourde toxicité. L'étude LNH07-3B a étudié 222 patients à haut risque de 18 à 59 ans suivis pour un lymphome B diffus à grandes cellules, naïfs de tout traitement, de score IPIaa compris entre 2 et 3, dont la TEPO était disponible et qui étaient éligibles à un traitement par autogreffe. La décision de traitement était faite selon une analyse visuelle des TEP intermédiaires. Le schéma d'étude est défini dans la figure 10.

Les premiers résultats de cette étude, publiés en 2011⁽⁴⁷⁾, confirment tout d'abord l'utilité de réaliser les TEP intermédiaires à 2 et à 4 cures de chimiothérapies, comme cela avait déjà été proposé auparavant^(44 - 46, 48).

Les patients ayant une TEP négative après 2 cures de chimiothérapie (répondeurs précoces) poursuivaient un traitement de consolidation simple selon leur bras de randomisation. Les patients répondeurs lents (TEP2 positive mais TEP4 négative) étaient orientés vers le traitement à base d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette prise en charge a permis d'éviter l'autogreffe et ses toxicités chez 25 à 30% des patients sans modification de la survie sans progression ou de la survie globale.

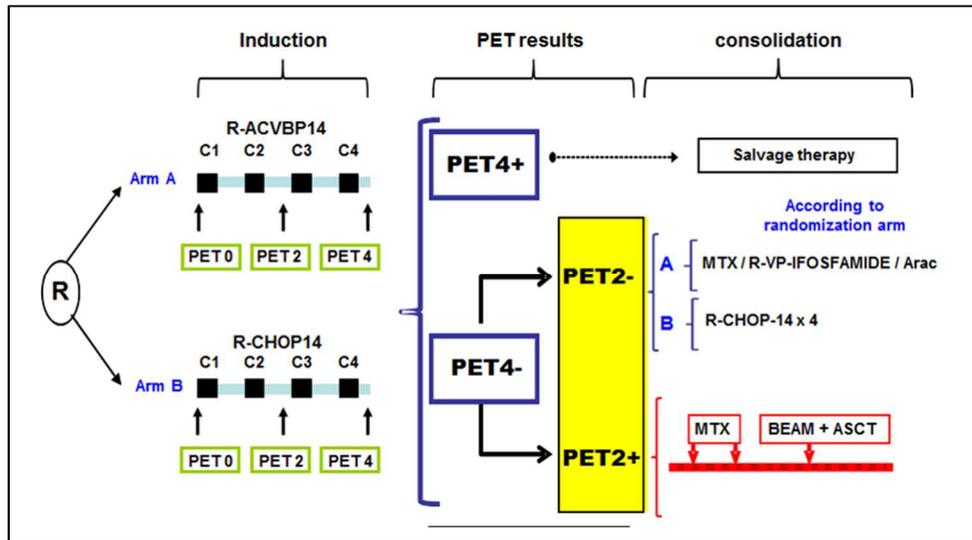


Figure 10: Schéma thérapeutique de l'étude LNH07-3B.

Les résultats finaux de l'étude publiés en 2017 ⁽⁴⁸⁾ incluaient une étude ancillaire sur l'impact pronostique du calcul du ΔSUVmax dans la prise en charge des patients. Les valeurs seuils de positivité du calcul du ΔSUVmax sont résumées dans le tableau 7. L'apparition de nouvelle lésion correspond à une progression de la maladie.

Calcul du ΔSUVmax :	Résultats TEP
$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} > 66\%$	TEP2 négative
$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} \leq 66\%$	TEP2 positive
$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} > 70\%$	TEP4 négative
$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} \leq 70\%$	TEP4 positive

Tableau 7: Valeurs seuils de positivité du ΔSUVmax à TEP2 et TEP4.

Lors de la TEP2, les patients ayant un $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} > 66\%$ ont une meilleure survie sans progression et globale que ceux ayant un $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} \leq 66\%$ (Survie sans progression à 4 ans = 80% vs 56%, $p = 0.0005$; Survie globale à 4ans = 87 vs 69%, $p = 0.0034$). Le constat est le même lors de la TEP4 pour un $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} > 70\%$ (Survie sans progression à 4 ans = 84 vs 35%, $p < 0.0001$; Survie globale à 4 ans = 91 vs 57%, $p < 0.0001$). Les courbes de survies proposées par l'étude sont disponibles en figure 11 (Survie sans progression) et figure 12 (Survie globale).

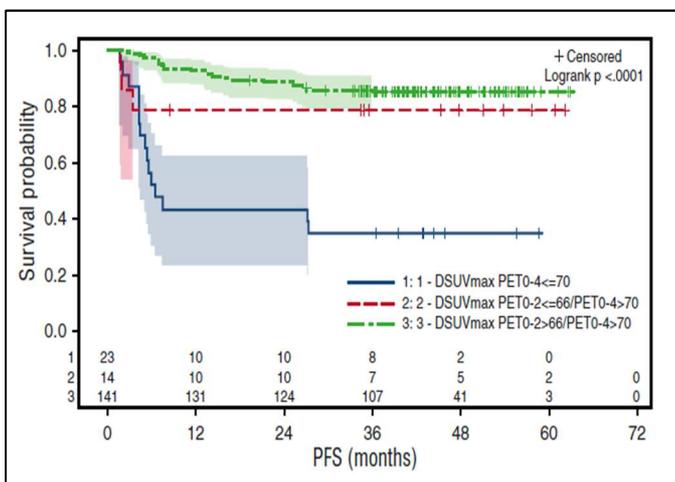


Figure 12: Courbe présentant la survie sans progression selon le ΔSUVmax à TEP2 et TEP4 dans l'étude LNH07-3B.

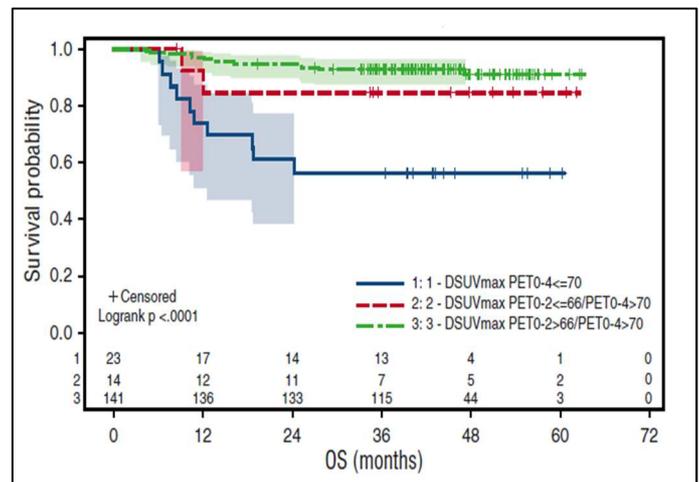


Figure 11: Courbe présentant la survie globale selon le ΔSUVmax à TEP2 et TEP4 dans l'étude LNH07-3B.

On confirme le meilleur impact pronostique du ΔSUVmax par rapport à l'analyse visuelle dans la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Ainsi, les patients classés répondeurs lents en analyse visuelle (ayant donc reçu un traitement par autogreffe) et dont le $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} > 66\%$ ont le même pronostic que les patients classés répondeurs précoces en analyse visuelle (survie sans progression à 4 ans = 88% vs 75%, $p = 0.13$; Survie globale à 4 ans = 91% vs 90%, $p = 0.87$).

Au sein des patients répondeurs lents, ceux ayant un $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} \leq 66\%$ ont un pronostic plus mauvais (survie sans progression à 4 ans = 67%, survie globale à 4 ans = 50%).

Les patients non répondeurs à TEP4 et dont le $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} \leq 70\%$ ont un plus mauvais pronostic que ceux dont le $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} > 70\%$ (Survie sans progression à 4 ans = 35% vs 77%, $p < 0.001$; Survie globale à 4 ans = 57% vs 85%, $p < 0.001$).

b) Confirmation de l'impact pronostique du ΔSUVmax , l'étude GAINED⁽⁴⁹⁾ :

Le schéma de l'étude, centrée sur une population de sujets jeunes à haut risque, est défini dans la figure 13.

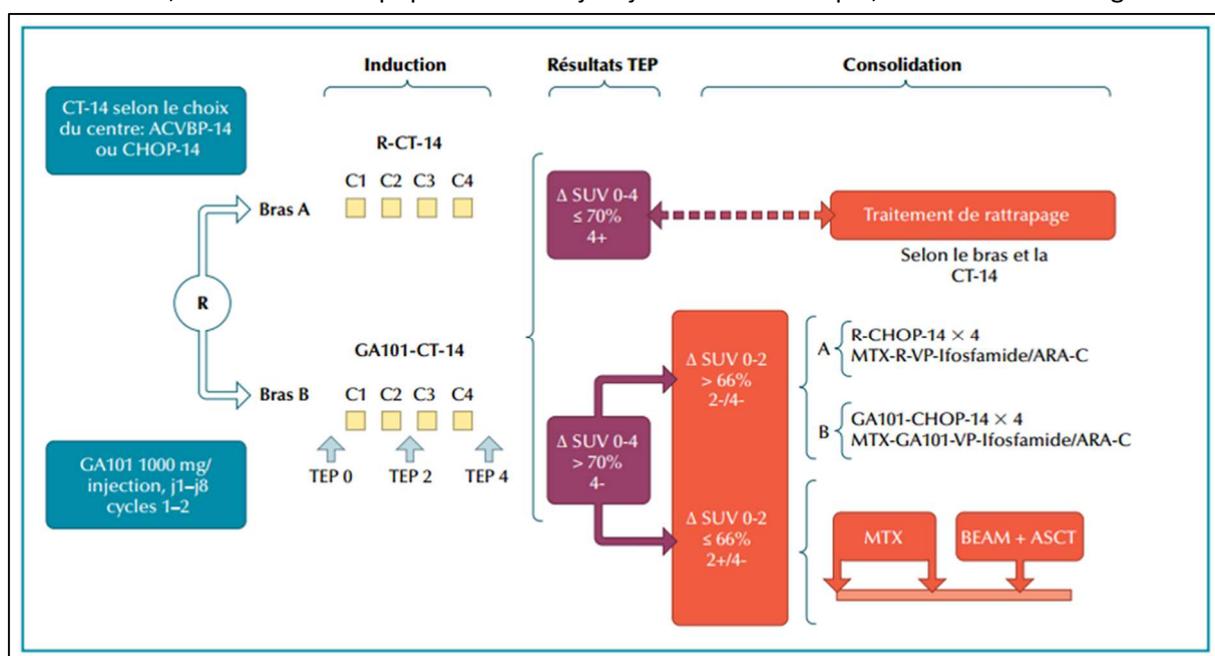


Figure 13: Schéma thérapeutique de l'étude GAINED.

Cette étude, dont les résultats finaux ont été publiés en 2017, confirme de manière prospective les résultats obtenus dans LNH07-3B sur l'utilisation du ΔSUVmax dans les lymphomes B diffus. La stratégie de désescalade est cette fois guidée par le calcul du ΔSUVmax à 2 et 4 cures de chimiothérapie et non plus sur l'analyse visuelle comme dans LNH07-3B. Les résultats montrent que si la survie sans progression à 2 ans est globalement comparable entre les patients répondeurs et répondeurs lents (90% et 85% respectivement), elle est plus mauvaise pour les patients non répondeurs (61%). Le constat est le même pour la survie globale à 2 ans (94% et 91% pour répondeurs et répondeurs lents contre 83% chez les non répondeurs). La prise en charge des patients selon le ΔSUVmax est résumée dans le tableau 8. Les seuils de positivités sont les mêmes que ceux étudiés dans LNH07-3B (cf. tableau 7).

TEP2	TEP4	Réponse :	Traitement :
Négative	Négative	Bon répondeur	Consolidation
Positive	Négative	Répondeur lent	Intensification
Positive	Positive	Non répondeur	Rattrapage

Tableau 8: Modification de la prise en charge selon le calcul du ΔSUVmax dans GAINED.

Dans GAINED, le calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ n'est pas recommandé lorsque l'activité lésionnelle initiale est faible (SUV_{max} à $\text{TEPO} < 10$) du fait de risque de faux positif à la TEP intermédiaire. Inversement, il n'est pas non plus recommandé lorsque l'activité lésionnelle maximale sur la TEP intermédiaire est toujours importante (SUV_{max} à $\text{iTEP} > 5$), du fait des risques de faux négatif. En pratique, lorsque l'activité lésionnelle initiale est faible (SUV_{max} à $\text{TEPO} < 10$), l'utilisation de l'échelle visuelle de Deauville est privilégiée.

4) Analyse de la TEP de fin de traitement :

La TEP est la méthode d'imagerie la plus sensible pour évaluer la réponse thérapeutique, du fait de sa capacité à analyser les masses résiduelles ⁽¹²⁾. La revue de littérature réalisée par Barrington S. et al. sur les lymphomes non hodgkiniens rapporte une très bonne valeur prédictive négative de la TEP de fin de traitement de 80 à 100%, meilleure même que celle des TEP intermédiaires. Toutefois, celles-ci sont indispensables pour permettre l'adaptation thérapeutique. La valeur prédictive positive est plus faible, de 50 à 100%. L'analyse de la TEP de fin de traitement dans les LBDGC se fait par l'évaluation du score de Deauville et le calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$.

Il est recommandé de réaliser la TEP de fin de traitement au moins 3 semaines après le dernière cure de chimiothérapie, et au mieux 6 à 8 semaines après.

Il est nécessaire de laisser passer une durée d'au moins 3 mois entre la fin de la radiothérapie et la TEP de fin de traitement, et deux semaines après l'injection de facteur de croissance granulocytaires afin de ne pas être gêné par les fixations iatrogènes.

D) Nouvelles avancées technologiques et critères d'interprétation :

L'évaluation de l'activité tumorale dont dépendent l'analyse visuelle et l'analyse quantitative de la TEP au ^{18}F -FDG est dépendante du type de caméra TEP utilisée, des différents paramètres d'acquisition et des algorithmes de reconstruction utilisés. Toutefois, l'utilisation de paramètres quantitatifs en contexte multicentrique - telle que la mesure du SUV - nécessite que ces paramètres soient comparables entre les patients et les sites, indépendamment de la TEP / TDM système ou de l'algorithme de reconstruction choisi.

L'algorithme Q.CLEAR est l'un nouvel algorithme de reconstruction dont les performances sont encore à l'étude. De nombreux articles de la littérature ont étudié les avantages de Q.CLEAR par rapport aux reconstructions OSEM classiques ^(50 - 54). Ainsi, il entraîne des mesures de SUV_{max} plus élevées que les algorithmes classiques, et sans modification du bruit de fond ^(50, 51). Cette élévation du SUV_{max} mesuré apparaît plus proche des valeurs d'activité réelles, comme le montrent les études sur fantôme. Le coefficient de recouvrement est bien meilleur et la quantification plus fiable ^(52, 53). Cette meilleure quantification de l'activité lésionnelle entraîne de fait un meilleur rapport signal sur bruit des lésions, donc une meilleure visibilité de celles-ci ^(50, 51, 54).

Le but de notre étude a été de déterminer si les changements liés à cette évolution technique (modification dans la quantification et la résolution des images) entraînent des modifications dans l'interprétation des examens TEP et donc de la valeur pronostique de la TEP dans la prise en charge thérapeutique des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Nous avons donc comparé les résultats des évaluations thérapeutiques selon Q.CLEAR d'une part avec EARL pour permettre la reproductibilité de nos résultats avec les autres centres et d'autre part avec une reconstruction OSEM d'usage local (AC) pour évaluer l'impact de ce nouvel algorithme dans notre pratique quotidienne.

MATERIEL ET METHODES :

I) Méthodes :

La Discovery MI développée par le constructeur GEHC et utilisée dans cette étude est un tomoscintigraphe composé de quatre anneaux de détecteurs de cristaux LYSO et de photodétecteur SiPMs. Il s'agit d'un système TEP permettant la technique TOF et couplé à un scanner 64 coupes. Ce système d'acquisition installé dans notre centre en Juillet 2017 offre une meilleure résolution spatiale 3D et de meilleures résolutions temporelle et en énergie ⁽²⁸⁾. Sa sensibilité est très bonne avec un taux de comptage du bruit de fond diminué et un meilleur contraste. Il dispose de l'algorithme de reconstruction Q.CLEAR ou « block sequential regularized expectation maximisation with point-spread function modeling ».

II) Réalisation des examens :

Dans de cette étude non-interventionnelle et monocentrique, nous avons inclus 94 patients ayant tous bénéficié d'une TEP au 18F-FDG entre Août 2017 et Avril 2020.

Les critères d'inclusion comprenaient les patients :

- Suivis pour un lymphome B diffus à grandes cellules prouvé histologiquement, en première ligne thérapeutique, hors lymphomes cérébraux.
- Ayant bénéficié d'une TEP au 18F-FDG lors de l'évaluation après 2 et/ou 4 cures de chimiothérapie. Chez ces patients incluables, récupération de la TEP initiale lorsqu'elle était disponible pour le calcul du ΔSUVmax .
- Et pour laquelle la reconstruction Q.CLEAR est disponible sur notre PACS.

Les paramètres d'acquisitions étaient les suivants :

- Injection intraveineuse de 2 à 3 MBq/kg de 18F-FDG,
- après un jeûne d'au moins 4 heures,
- et une glycémie avant injection < 10mmol/L.
- Acquisition de la TEP après un délai de 60 min de repos au calme et dans la pénombre,
- de la base du crâne aux genoux et bras levés,
- un temps d'acquisition de 90 secondes par pas.
- Couplée à un scanner basse dose réalisé de façon concomitante, sans injection de produit de contraste iodé.

Le traitement et la prise en charge des patients n'ont pas été modifiés par notre étude et les comptes rendus adressés aux cliniciens étaient basés sur une analyse faite sur notre algorithme de reconstruction OSEM (AC).

III) Reconstruction des images :

Sur les 94 patients inclus, nous avons pu analyser 238 acquisitions avec les reconstructions AC et Q.CLEAR. Les reconstructions EARL ont été calibrées selon les recommandations NEMA. Malheureusement, du fait d'une erreur dans l'enregistrement des données brutes de certains patients, elles n'ont été analysables que sur 154 des 238 acquisitions. Le nombre de reconstructions disponibles pour chaque acquisition est résumé dans le tableau 9.

	$N_{\text{Q.CLEAR/AC}} = 238$	$N_{\text{EARL}} = 154$
TEPO	73	46
TEP2	80	50
TEP4	85	58

Tableau 9: Reconstructions disponibles en fonction des acquisitions.

Chaque acquisition a été reconstruite avec l’algorithme Q.CLEAR, dont le facteur de pénalité β est fixé à 800. Ce β a été choisi dans les suites de nos études locales sur fantômes et de manière optimisée par l’équipe de radiophysiciens de notre établissement pour le traceur 18F-FDG, en fonction de l’activité injectée et du modèle de TEP (Discovery MI 4 anneaux).

Les acquisitions reconstruites avec l’algorithme Q.CLEAR ont été comparées à deux reconstructions OSEM :

- La reconstruction EARL recommandée par l’EANM et utilisée comme référence standardisée pour les études multicentriques (2 itérations, 34 sous-groupes).
- La reconstruction AC, algorithme OSEM optimisé et utilisé dans notre centre Dijonnais (2 itérations, 17 sous-groupes). AC diffère de EARL par la présence d’une correction de résolution spatiale supplémentaire et un échantillonnage, des filtrages et un nombre d’itération différents. Il a également été calibré dans les suites de nos études sur fantôme et en accord avec nos praticiens et nos radiophysiciens.

Toutes les reconstructions ont été couplées à une analyse TOF et combinées à une fonction d’étalement du point.

IV) Analyse des images :

1) Délimitation des ROI :

Pour chaque acquisition disponible, les reconstructions Q.CLEAR, AC et EARL ont été étudiées conjointement quand elles étaient disponibles, avec mesure du Δ SUVmax selon les recommandations de l’EANM ⁽³⁶⁾ :

La zone de référence pour évaluer la fixation physiologique du médiastin a été obtenue en traçant une ROI d’environ 1 cm à l’intérieur de l’aorte thoracique ascendante, en excluant les zones athéromateuses inflammatoires, sur chaque reconstruction.

La zone de référence pour évaluer la fixation physiologique du foie a été obtenue en traçant une ROI de 3 cm environ sur le dôme hépatique et en foie sain, sur chaque reconstruction.

La fixation tumorale a été mesurée en traçant une ROI de taille englobant la lésion tumorale la plus hypermétabolique sur chaque reconstruction.

Chaque ROI a ensuite été dupliquée à l’identique sur les différentes reconstructions afin d’être parfaitement comparable en taille et en localisation. Seule la lésion la plus hypermétabolique a conduit à l’évaluation du score de Deauville et au calcul du Δ SUVmax, et ce même si ces lésions n’étaient pas les mêmes sur les différentes reconstructions.

2) Echelle de Deauville quantitative et classification de Lugano :

Score de Deauville	Score de Lugano
5PS = 1 : Pas de fixation résiduelle.	CMR : Réponse métabolique complète (Complete metabolic disease).
5PS = 2 : Fixation résiduelle \leq^* fixation médiastinale.	
5PS = 3 : Fixation résiduelle > fixation médiastinale mais \leq^{**} à la fixation hépatique.	
5PS = 4 : Fixation résiduelle > fixation hépatique.	PR : Réponse métabolique partielle (Partial response)
5PS = 5 : Fixation résiduelle au moins égale à deux fois la fixation hépatique.	
5PS = 5 : Fixation résiduelle supérieure à la fixation initiale ou apparition de nouvelle lésion.	PD : Progression (Progressive disease).

* Etait considérée égale à la fixation médiastinale une fixation tumorale qui ne dépassait pas de + 25% la fixation médiastinale.

** Etait considérée égale à la fixation hépatique une fixation tumorale qui ne dépassait pas de + 25% la fixation hépatique.

Tableau 10: Critères d’évaluation des scores de Deauville et de Lugano.

Les SUVmax médiastinaux, hépatiques et des lésions tumorales les plus hypermétaboliques ont été mesurés pour chaque patient et pour chacune des reconstructions disponibles à TEP2 et TEP4 selon le protocole précisé précédemment.

A TEP2 et à TEP4, l'évaluation du score de Deauville (Five point scale, 5PS), basée uniquement sur la lésion la plus hypermétabolique de chaque reconstruction, a été réalisée selon les mesures des SUVmax tumoraux afin d'être plus objectives qu'une analyse purement visuelle. Les patients étaient ensuite classés selon Lugano en fonction des résultats du 5PS (tableau 10).

1) Calcul du Δ SUVmax

Le calcul du Δ SUVmax a été fait pour tous les patients disposant d'une TEP initiale et pour chacune des reconstructions disponibles selon le protocole précisé précédemment. Seule la lésion avec la fixation la plus intense était prise en compte pour le calcul du Δ SUVmax, même si cette lésion n'était pas la même que la lésion la plus hypermétabolique à TEP0. La TEP0 n'était pas disponible pour tous les patients.

V) Tests statistiques :

1) Analyse des variables numériques :

Les valeurs des SUVmax médiastinaux, hépatiques et tumoraux ont été comparées entre Q.CLEAR et EARL et entre Q.CLEAR et AC, selon la médiane, la moyenne, le minimum, le maximum et l'écart type de chaque série d'image.

Les performances de mesures de Q.CLEAR par rapport aux reconstructions OSEM (EARL et AC) ont été exprimées dans deux tableaux récapitulatifs (Q.CLEAR vs EARL et Q.CLEAR vs AC) à l'aide de l'évaluation du biais, de la précision et de l'exactitude :

- Le biais est la moyenne des différences entre les mesures faites avec Q.CLEAR et celles faites avec les reconstructions OSEM. Il exprime la tendance de Q.CLEAR à s'éloigner des valeurs obtenues avec AC et/ou EARL (surestimation ou sous-estimation systématique). Il représente donc l'erreur systématique entre Q.CLEAR et les reconstructions OSEM.
- La précision caractérise la dispersion des valeurs obtenues avec Q.CLEAR par rapport aux valeurs obtenues avec les reconstructions OSEM. Elle est représentée dans notre étude par la mesure de la déviation standard (DS) du biais. Elle permet le calcul de l'intervalle de confiance à 95% sur le biais, égal au biais +/- 2DS.
- L'exactitude est déterminée par le biais et la précision. Elle exprime la différence absolue entre les mesures faites avec Q.CLEAR et les mesures faites avec les reconstructions OSEM. Elle se définit par la moyenne des différences entre valeurs mesurées avec Q.CLEAR et celles mesurées avec OSEM, au carré.

Une analyse de Wilcoxon a été faite en comparant les biais obtenus entre les mesures Q.CLEAR et OSEM sur le foie, le médiastin, la tumeur et le rapport tumeur/foie. Le test de Wilcoxon étudie la significativité des variables appariées et compare les différences observées entre deux séries de valeurs. Le test est positif s'il existe une surestimation ou une sous-estimation significative d'une série de valeurs par rapport à une autre (biais significatif). Le p_{wilcoxon} de significativité est fixé à 0.01.

Les résultats de l'analyse de Wilcoxon sur les rapports des SUVmax de la tumeur sur le foie sont donnés sous la forme de courbes de Bland-Altman, qui rendent compte de la moyenne des différences (le biais) +/- 2DS.

2) Analyse de l'impact sur la prise en charge des patients :

Les acquisitions disponibles ont été consignées pour chaque patient (TEP2 et/ou TEP4 +/- TEP0), ainsi que les reconstructions disponibles pour chacune d'elle. Le grade Lugano et le ΔSUVmax obtenus avec chaque reconstruction a été comparé entre Q.CLEAR et EARL et entre Q.CLEAR et AC et les différences consignées et analysées.

Les patients pour lesquels les TEP2 et TEP4 étaient disponibles ont été classés en répondeurs précoces (TEP2 négative), répondeurs lents (TEP2 positive mais TEP4 négative) ou non répondeurs (TEP4 positive) selon chacune des reconstructions. Toute modification de cette évaluation pronostique entre Q.CLEAR et EARL ou entre Q.CLEAR et AC a été consignée et analysée patient par patient.

RESULTATS

I) Population :

Nous avons inclus 94 patients âgés de 19 à 96 ans, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 11.

VARIABLES	DONNEES
AGE, années	66 (16)
GENRE, H	45 (48)
STADIFICATION ANN ARBOR	
<i>Stade I</i>	18 (19.1)
<i>Stade II</i>	11 (11.7)
Maladie limitée	29 (30.9)
<i>Stade III</i>	7 (7.4)
<i>Stade IV</i>	57 (60.6)
Maladie étendue	64 (68.1)
Stadification inconnue	1 (1.1)*
SCORE IPIAA	
IPIaa=0	18 (19.1)
IPIaa=1	14 (14.9)
Risque faible ou intermédiaire faible de récurrence	32 (34.0)
IPIaa=3	30 (31.9)
IPIaa=4	16 (17.0)
Risque intermédiaire élevé ou élevé de récurrence	46 (48.9)
Score inconnu	16 (17.0)**

*Patient non suivi à Dijon, résultats à TEP0 et après 2 cures de chimiothérapie inconnus.

**Absence d'indice OMS dans les dossiers.

Tableau 11: Caractéristiques des patients inclus (n = 94). Les données sont exprimées en « moyenne (DS) » pour l'âge et en « nombres de patients (%) » pour les autres valeurs.

Chaque patient inclus dans l'étude disposait d'au moins une acquisition TEP intermédiaire reconstruite avec Q.CLEAR (TEP2 ou TEP4). La plupart des patients disposaient en plus d'autres acquisitions Q.CLEAR analysables qui ont été incluses dans l'étude, pour un nombre final de 238 acquisitions analysables :

- Soit une TEP initiale en plus de la TEP intermédiaire (permettant le calcul du Δ SUVmax) : TEP0 + TEP2 ou TEP4.
- Soit deux TEP intermédiaires : TEP2 et TEP4.
- Soit une TEP initiale ET deux TEP intermédiaires : TEP0 + TEP2 + TEP4.

Les reconstructions EARL n'étaient pas disponibles pour tous les patients du fait d'un problème de stockage ayant entraîné une perte de données (154 reconstructions EARL disponibles pour 238 reconstructions Q.CLEAR). Malheureusement, sur ces 154 acquisitions EARL, 6 ne concernaient que des TEP0 isolées (TEP2 et TEP4 non disponibles en EARL), ne permettant pas l'évaluation du score de Deauville.

II) Analyse des mesures avec Q.CLEAR vs AC :

Le tableau 12 résume les variations de mesures des SUVmax tumoraux, hépatiques et médiastinaux mesurés sur Q.CLEAR par rapport aux mesures faites sur AC, ainsi que sur le calcul des Δ SUVmax. Le biais présenté mesure la tendance systématique de Q.CLEAR à surestimer ou à sous-estimer les valeurs de SUVmax par rapport à la reconstruction AC, pour une même zone d'intérêt. L'intervalle de confiance à 95% et l'écart type sur ce biais ont été calculé avec une significativité de p (significatif si $p_{\text{wilcoxon}} < 0.01$).

AC	Q.CLEAR					
	Nb	Biais	DS*	[IC 95%]	p_{Wilcoxon}	Ex*°
TEP0-SUVmax-Tumeur	73	1,70	1,82	[+1,27 à 2,12]	<0,0001	2,40
TEP0-SUV max-médiastin	73	-0,04	0,16	[-0,07 à +0,00]	NS	0,05
TEP0-SUVmax-foie	73	-0,08	0,25	[-0,14 à -0,02]	0,0067	0,11
TEP0-SUVmax-Tumeur/Foie	73	0,71	1,00	[+0,48 à 0,94]	<0,0001	1,00
TEP2-SUVmax-Tumeur	80	0,34	0,67	[+0,18 à 0,49]	<0,0001	0,75
TEP2-SUV max-médiastin	80	0,02	0,15	[-0,01 à 0,05]	NS	0,15
TEP2-SUVmax-foie	80	-0,08	0,20	[-0,13 à -0,04]	0,0004	0,22
TEP2-SUVmax-Tumeur/Foie	80	0,15	0,27	[+0,09 à +0,21]	<0,0001	0,31
TEP2-Delta-SUV	52	-1,19	8,10	[-3,45 à 1,07]	NS	8,19
TEP4-SUVmax-Tumeur	85	0,31	0,68	[+0,16 à +0,46]	0,0001	0,75
TEP4-SUV max-médiastin	85	0,00	0,18	[-0,04 à +0,04]	NS	0,18
TEP4-SUVmax-foie	85	-0,09	0,22	[-0,14 à -0,04]	0,0005	0,24
TEP4-SUVmax-Tumeur/Foie	85	0,13	0,27	[+0,07 à 0,19]	<0,0001	0,30
TEP4-Delta-SUV	66	-0,37	4,54	[-1,49 à 0,74]	NS	4,56

*Déviation standard des différences = erreur aléatoire = précision.

Ex*° = Exactitude = biais + précision = Erreur systématique + Erreur aléatoire = Erreur maximum.

Tableau 12: Répartition des valeurs mesurées avec Q.CLEAR par rapport aux valeurs mesurées avec AC.

1) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEPO :

La répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEPO est résumée dans le tableau 13.

TEPO.	N	Q.CLEAR	AC
SUVmax du médiastin	73	2.27 [0.55 - 3.21]	2.36 [0.57 - 3.43]
SUVmax du foie	73	3.09 [1.09 - 5.46]	3.10 [0.86 - 5.84]
SUVmax de la tumeur	73	22.69 [2.84 - 52.06]	21.37 [2.61 - 46.31]
Rapport tumeur/foie	73	8.20 [0.81 - 19.51]	7.08 [0.67 - 22.38]

Tableau 13: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEPO, exprimée par la médiane [minimum – maximum].

Sur les 73 patients étudiés disposant d'une TEPO avec les reconstructions AC et Q.CLEAR, les mesures de SUVmax sur la tumeur vont de 2,61 à 46,31 sur les reconstructions AC (moyenne 21,38, médiane 21,37) et de 2,84 à 52,06 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 23,08, médiane à 22,69). Il existe une **surestimation systématique en moyenne de +1.70 du SUVmax de la tumeur** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en AC ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

Sur cette même population, les mesures de SUVmax sur le foie étaient échelonnées de 0.86 à 5,84 (moyenne 3,14, médiane 3,10) sur les reconstructions AC et de 1,09 à 5,46 (moyenne 3,06, médiane 3,09) sur les reconstructions Q.CLEAR. Il existe une **sous-estimation systématique en moyenne de -0.08 du SUVmax du foie** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en AC ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0067$).

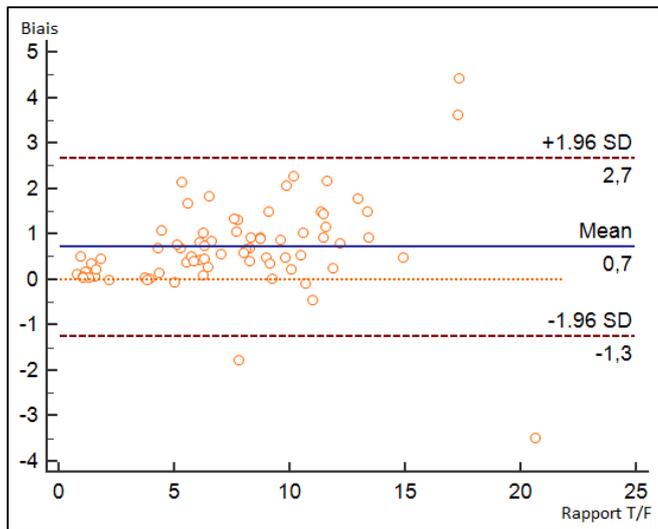


Figure 14: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs AC à TEPO.

On observe donc une **surestimation systématique en moyenne de +0.71 du rapport du SUVmax de la tumeur par rapport au foie** (Rapport T/F) lorsqu'il est mesuré sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport au rapport obtenu sur les reconstructions AC ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

La figure 14 est la courbe de Bland-Altman étudiant la répartition du rapport T/F selon Q.CLEAR par rapport à AC, à TEPO.

Les mesures de SUVmax sur le médiastin étaient échelonnées de 0,57 à 3,43 (moyenne 2,30, médiane 2,36) sur les reconstructions AC et de 0,55 à 3,21 (moyenne 2,27, médiane 2,27) sur les reconstructions Q.CLEAR. La répartition des valeurs sur le médiastin était globalement comparable entre les reconstructions AC et Q.CLEAR ($p_{\text{Wilcoxon}} = \text{NS}$).

2) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP2 :

La répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEP2 est résumée dans le tableau 14.

TEP2.	N	Q.CLEAR	AC
SUVmax du médiastin	80	2.41 [1.65 - 3.33]	2.37 [1.59 - 3.32]
SUVmax du foie	80	3.22 [2.00 - 4.28]	3.27 [1.99 - 4.69]
SUVmax de la tumeur	80	3.44 [1.26- 25.09]	3.27 [0.96 - 21.28]
Rapport tumeur/foie	80	1.02 [0.42- 9.33]	0.96 [0.32 - 7.74]

Tableau 14: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEP2, exprimée par la médiane [minimum – maximum].

Sur les 80 patients étudiés disposant d'une imagerie après deux cures de chimiothérapie avec les reconstructions AC et Q.CLEAR, les mesures de SUVmax de la tumeur vont de 0,96 à 21,28 sur les reconstructions AC (moyenne 4,54, médiane 3,27) et de 1,26 à 25,09 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 4,88, médiane à 3,44). Il existe une **surestimation systématique en moyenne de +0.34 du SUVmax de la tumeur** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en AC ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

Sur cette même population, les mesures de SUVmax sur le foie étaient échelonnées de 1,99 à 4,69 (moyenne 3,29, médiane 3,27) sur les reconstructions AC et de 2,00 à 4,28 (moyenne 3,20, médiane 3,22) sur les reconstructions Q.CLEAR. **Il existe une sous-estimation systématique en moyenne de -0.08 du SUVmax du foie** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en AC ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0004$).

On obtient donc une **surestimation systématique en moyenne de +0.15 du rapport des SUVmax de la tumeur par rapport au foie** lorsqu'il est mesuré sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport au rapport obtenu sur les reconstructions AC ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

La figure 15 est la courbe de Bland-Altman étudiant la répartition du rapport T/F selon Q.CLEAR par rapport à AC, à TEP2.

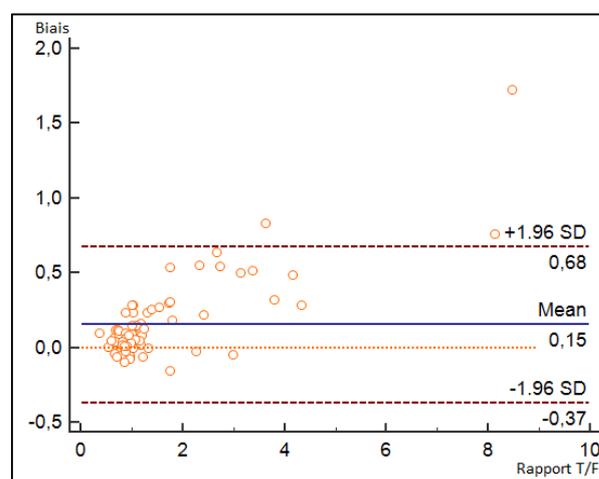


Figure 15: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs AC à TEP2.

La répartition des valeurs sur le médiastin était globalement comparable entre les reconstructions AC et Q.CLEAR ($p_{\text{Wilcoxon}} = \text{NS}$).

3) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP4:

La répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEP4 est résumée dans le tableau 15.

TEP4.	N	Q.CLEAR	AC
SUVmax du médiastin	85	2.39 [1.65 - 3.52]	2.38 [1.55 - 3.65]
SUVmax du foie	85	3.18 [2.28- 4.34]	3.32 [2.32 - 4.81]
SUVmax de la tumeur	85	2.97 [0.83 - 22.02]	2.95 [0.82 - 20.62]
Rapport tumeur/foie	85	0.90 [0.20 - 6.63]	0.88 [0.21 - 7.14]

Tableau 15: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec AC à TEP4, exprimée par la médiane [minimum – maximum].

Sur les 85 patients étudiés disposant d'une imagerie après quatre cures de chimiothérapie avec les reconstructions AC et Q.CLEAR, les mesures de SUVmax de la tumeur vont de 0,82 à 20,62 sur les reconstructions AC (moyenne 3,72, médiane 2,95) et de 0,83 à 22,02 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 4,03, médiane à 2,97). Il existe une **surestimation systématique en moyenne de +0.31 du SUVmax de la tumeur** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en AC ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

Sur cette même population, les mesures de SUVmax sur le foie étaient échelonnées de 2,32 à 4,81 (moyenne 3,29, médiane 3,32) sur les reconstructions AC et de 2,28 à 4,34 (moyenne 3,20, médiane 3,18) sur les reconstructions Q.CLEAR. Il existe une **sous-estimation systématique en moyenne de -0.09 du SUVmax du foie** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en AC ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0005$).

On obtient une **surestimation systématique en moyenne de +0.13 du rapport des SUVmax de la tumeur par rapport au foie** lorsqu'il est mesuré sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport au rapport obtenu sur les reconstructions AC ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$). La figure 16 est la courbe de Bland-Altman étudiant la répartition du rapport T/F selon Q.CLEAR par rapport à AC, à TEP4.

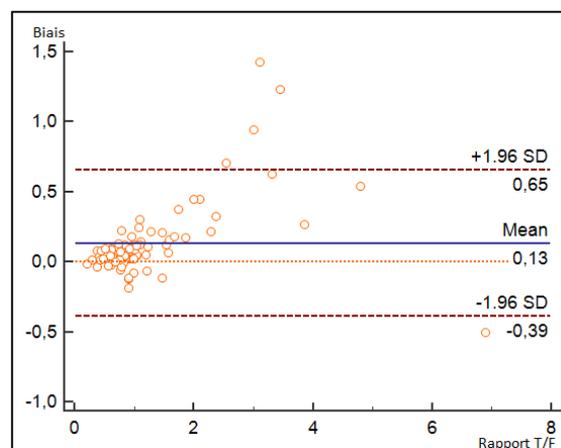


Figure 16: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs AC à TEP4.

La répartition des valeurs sur le médiastin était globalement comparable entre les reconstructions AC et Q.CLEAR à TEP4 ($p_{\text{Wilcoxon}} = \text{NS}$).

4) Analyse de mesures du ΔSUVmax à TEP2 et à TEP4 :

Il n'existe pas de différence significative dans le calcul du ΔSUVmax entre Q.CLEAR et AC à TEP2 comme à TEP4 : les résultats montrent une sous-estimation non significative du ΔSUVmax avec Q.CLEAR par rapport à AC de -1.19% à TEP2 et -0.37% à TEP4 ($p > 0.01$).

III) Analyse des mesures avec Q.CLEAR vs EARL :

Le tableau 16 résume les variations de mesures des SUVmax tumoraux, hépatiques et médiastinaux mesurés sur Q.CLEAR par rapport aux mesures faites sur EARL, ainsi que sur le calcul des Δ SUVmax. Le biais présenté mesure la tendance systématique de Q.CLEAR à surestimer ou à sous-estimer les valeurs de SUVmax par rapport à la reconstruction EARL, pour une même zone d'intérêt. L'intervalle de confiance à 95% et l'écart type sur ce biais ont été calculés avec une significativité de p (significatif si $p_{wilcoxon} < 0.01$).

EARL	QCLEAR					
	Nb	Biais	DS*	[IC 95%]	p	Ex.
TEP0-SUVmax-Tumeur	46	3,21	3,204	[+2,26 à +4,17]	<0,0001	4,54
TEP0-SUV max-médiastin	46	-0,08	0,207	[-0,14 à -0,02]	0,0100	0,22
TEP0-SUVmax-foie	46	-0,30	0,322	[-0,40 à -0,21]	<0,0001	0,44
TEP0-SUVmax-Tumeur/Foie	46	1,71	1,363	[+1,30 à +2,12]	<0,0001	2,19
TEP2-SUVmax-Tumeur	50	0,62	0,917	[+0,36 à +0,89]	<0,0001	1,11
TEP2-SUV max-médiastin	50	-0,05	0,204	[-0,10 à +0,01]	NS	0,21
TEP2-SUVmax-foie	50	-0,29	0,314	[-0,38 à -0,20]	<0,0001	0,43
TEP2-SUVmax-Tumeur/Foie	50	0,34	0,492	[+0,20 à +0,48]	<0,0001	0,60
TEP2-Delta-SUV	33	0,28	7,865	[-2,51 à +3,07]	NS	7,87
TEP4-SUVmax-Tumeur	58	0,52	0,905	[+0,28 à 0,76]	0,0001	1,04
TEP4-SUV max-médiastin	58	-0,09	0,228	[-0,15 à -0,03]	0,0040	0,24
TEP4-SUVmax-foie	58	-0,34	0,320	[-0,43 à -0,26]	<0,0001	0,47
TEP4-SUVmax-Tumeur/Foie	58	0,29	0,353	[+0,19 à 0,40]	<0,0001	0,45
TEP4-Delta-SUV	29	1,84	5,292	[-0,17 à 3,85]	NS	5,60

*Déviation standard des différences = erreur aléatoire = précision.

Ex*° = Exactitude = biais + précision = Erreur systématique + Erreur aléatoire = Erreur maximum.

Tableau 16 : Répartition des valeurs selon Q.CLEAR par rapport à EARL.

1) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEPO :

La répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEPO est résumée dans le tableau 17.

TEPO.	N	Q.CLEAR	EARL
SUVmax du médiastin	46	2.24 [0.55 – 3.21]	2.28 [0.53 - 3.36]
SUVmax du foie	46	3.10 [1.09 – 5.46]	3.37 [1.09 - 5.90]
SUVmax de la tumeur	46	22.71 [2.84 – 48.78]	20.12 [2.20 - 37.37]
Rapport tumeur/foie	46	8.40 [0.81 – 19.51]	6.44 [0.59 - 18.40]

Tableau 17: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEPO, exprimée par la médiane [minimum – maximum].

Seuls 46 patients étudiés disposaient d’une TEP initiale avec les trois reconstructions EARL, AC et Q.CLEAR. Sur ces 46 patients, les mesures de SUVmax de la tumeur vont de 2,20 à 37,37 sur les reconstructions EARL (moyenne 19,44, médiane 20,12) et de 2,84 à 48,78 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 22,66, médiane à 22.71). Il existe une **surestimation systématique en moyenne de +3.21 du SUVmax de la tumeur** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en EARL ($p_{Wilcoxon} < 0.0001$).

Sur cette même population, les mesures de SUVmax sur le foie étaient échelonnées de 1,09 à 5,90 (moyenne 3,37, médiane 3,37) sur les reconstructions EARL et de 1,09 à 5,46 (moyenne 3,06, médiane 3,09) sur les reconstructions Q.CLEAR. Il existe une **sous-estimation systématique en moyenne de -0.30 du SUVmax du foie** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites avec EARL ($p_{Wilcoxon} < 0.0001$).

On obtient une **surestimation systématique en moyenne de +1.71 du rapport des SUVmax de la tumeur par rapport au foie** lorsqu’il est mesuré sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport au rapport obtenu sur les reconstructions EARL ($p_{Wilcoxon} < 0.0001$).

La figure 17 est la courbe de Bland-Altman étudiant la répartition du rapport T/F selon Q.CLEAR par rapport à EARL, à TEPO.

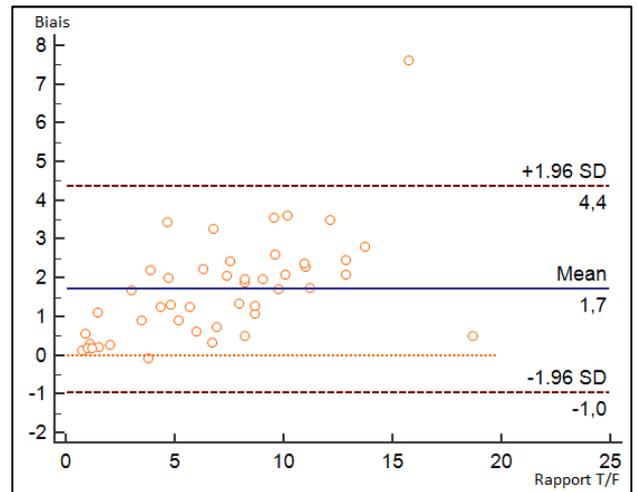


Figure 17: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs EARL à TEPO.

Les mesures de SUVmax sur le médiastin étaient échelonnées de 0,53 à 3,36 (moyenne 2,30, médiane 2,28) sur les reconstructions EARL et de 0,55 à 3,21 (moyenne 2,21, médiane 2,24) sur les reconstructions Q.CLEAR. La répartition des valeurs sur le médiastin montrait une sous-estimation à la limite de la significativité entre les reconstructions EARL et Q.CLEAR en faveur d’une sous-estimation en moyenne de -0.08 des valeurs sur les reconstructions Q.CLEAR ($p_{Wilcoxon} = 0.01$).

2) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP2 :

La répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEP2 est résumée dans le tableau 18.

TEP2.	N	Q.CLEAR	EARL
SUVmax du médiastin	50	2.44 [1.65 – 3.26]	2.50 [1.52 - 3.55]
SUVmax du foie	50	3.19 [2.06 – 4.28]	3.37 [2.26 - 5.19]
SUVmax de la tumeur	50	3.54 [1.26 – 25.09]	3.24 [0.84 - 20.30]
Rapport tumeur/foie	50	1.13 [0.42 – 9.33]	0.91 [0.26 - 6.30]

Tableau 18: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEP2, exprimée par la médiane [minimum – maximum].

Seuls 50 patients étudiés disposaient d'une TEP après deux cures de chimiothérapie avec les trois reconstructions EARL, AC et Q.CLEAR. Sur ces 50 patients, les mesures de SUVmax de la tumeur vont de 0,84 à 20,30 sur les reconstructions EARL (moyenne 4,58, médiane 3,24) et de 3,54 à sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 5,20, médiane 3,54). Il existe une **surestimation systématique en moyenne de +0.62 du SUVmax de la tumeur** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

Sur cette même population, les mesures de SUVmax sur le foie étaient échelonnées de 2,26 à 5,19 (moyenne 3,43, médiane 3,365) sur les reconstructions EARL et de 2,06 à 4,28 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 3,14, médiane 3,19). Il existe une **sous-estimation systématique en moyenne de -0.29 du SUVmax du foie** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

On obtient une **surestimation systématique en moyenne de +0.34 du rapport des SUVmax de la tumeur par rapport au foie** lorsqu'il est mesuré sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport au rapport obtenu sur les reconstructions EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

La figure 18 est la courbe de Bland-Altman étudiant la répartition du rapport T/F selon Q.CLEAR par rapport à EARL, à TEP2.

La répartition des valeurs sur le médiastin était globalement comparable entre les reconstructions EARL et Q.CLEAR ($p_{\text{Wilcoxon}} = \text{NS}$).

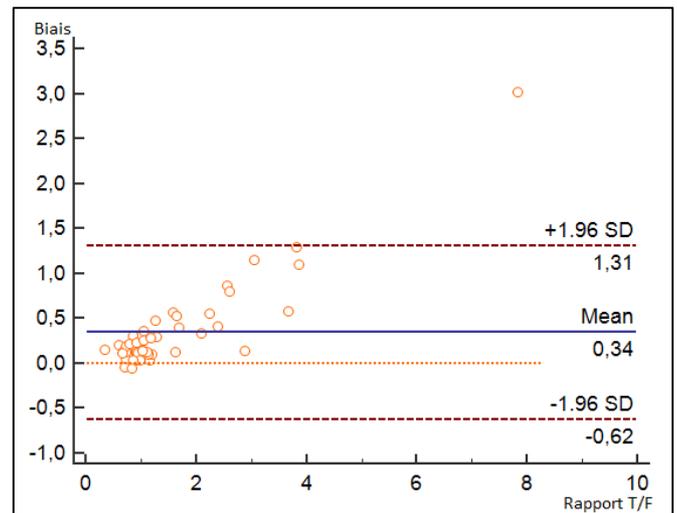


Figure 18: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs EARL à TEP2.

3) Comparaison des valeurs de SUVmax à TEP4 :

La répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEP4 est résumée dans le tableau 19.

TEP4.	N	Q.CLEAR	EARL
SUVmax du médiastin	58	2.39 [1.65 – 3.52]	2.45 [1.65 - 3.94]
SUVmax du foie	58	3.13 [2.28 – 4.34]	3.39 [2.04 - 4.79]
SUVmax de la tumeur	58	2.99 [0.83 – 22.02]	2.96 [0.84 - 18.43]
Rapport tumeur/foie	58	0.96 [0.20 – 6.63]	0.82 [0.18 - 4.90]

Tableau 19: Répartition des valeurs de SUVmax mesurées avec Q.CLEAR et avec EARL à TEP4, exprimée par la médiane [minimum – maximum].

Seuls 58 patients étudiés disposaient d'une TEP après quatre cures de chimiothérapie avec les trois reconstructions EARL, AC et Q.CLEAR. Sur ces 58 patients, les mesures de SUVmax de la tumeur vont de 0,84 à 18,43 sur les

reconstructions EARL (moyenne 3,65, médiane 2,96) et de 0,83 à 22,02 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 4,17, médiane 2,99). Il existe une **surestimation systématique en moyenne de +0.52 du SUVmax de la tumeur** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0.0001$).

Sur cette même population, les mesures de SUVmax sur le foie étaient échelonnées de 2,04 à 4,79 (moyenne 3,48, médiane 3,39) sur les reconstructions EARL et de 2,28 à 4,34 sur les reconstructions Q.CLEAR (moyenne 3,14, médiane 3,13). Il existe une **sous-estimation en moyenne de -0.29 systématique du SUVmax du foie** sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux mesures faites en EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

On obtient une **surestimation systématique en moyenne de +0.29 du rapport des SUVmax de la tumeur par rapport au foie** lorsqu'il est mesuré sur les reconstructions Q.CLEAR par rapport au rapport obtenu sur les reconstructions EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} < 0.0001$).

La figure 19 est la courbe de Bland-Altman étudiant la répartition du rapport T/F selon Q.CLEAR par rapport à EARL, à TEP4.

A noter que sur cette série de 58 patients, la répartition des valeurs sur le médiastin montrait une sous-estimation systématique en moyenne de -0.09 des SUVmax par les reconstructions Q.CLEAR par rapport aux reconstructions EARL ($p_{\text{Wilcoxon}} = 0,004$).

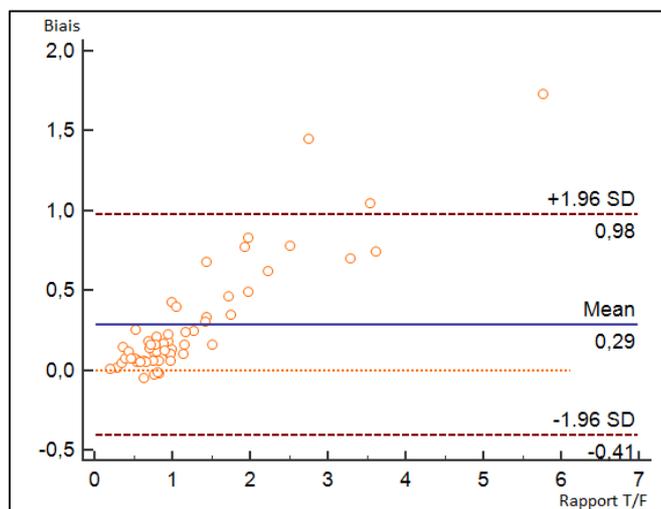


Figure 19: Répartition des valeurs des rapports de SUVmax de la tumeur sur le foie de Q.CLEAR vs EARL à TEP4.

4) Analyse de mesures de Δ SUVmax à TEP2 et à TEP4 :

Il n'existe pas de différence significative dans le calcul du Δ SUVmax entre Q.CLEAR et EARL à TEP2 et à TEP4 : les résultats montrent une sur-estimation non significative du Δ SUVmax avec Q.CLEAR par rapport à EARL de +0.28% à TEP2 et +1.84% à TEP4 ($p > 0.01$).

IV) Impact de ces variations de mesure sur la prise en charge des patients :

1) Evaluation de la réponse à 2 et 4 cures :

a) EARL vs Q.CLEAR :

i) Analyse visuelle :

Sur les 50 patients étudiés à TEP2 disposant des reconstructions EARL, nous observons un seul patient discordant selon Lugano (CMR sur EARL et PR sur Q.CLEAR). Toutefois, le calcul du Δ SUVmax_{TEP0-2} > 66% sur les deux types de reconstruction confirme le caractère répondeur du patient.

Le taux de discordances entre EARL et Q.CLEAR à TEP2 est donc nul si nous utilisons toutes les modalités à notre disposition (Lugano et calcul du Δ SUVmax).

Le tableau 20 résume les scores de Lugano des patients disposant d'une TEP2 avec la reconstruction EARL.

TEP2, N = 50	EARL	Q.CLEAR
CMR	35	34
PR	12	13
PD (Dont nouvelles lésions)	3 (3)	3 (3)

Tableau 20: Score de Lugano selon EARL vs AC/Q.CLEAR, à TEP2.

Sur les 58 patients étudiés à TEP4 disposant des reconstructions EARL, nous observons trois patients discordants selon Lugano (CMR sur EARL et PR sur Q.CLEAR).

Le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} > 70\%$ sur les deux types de reconstruction confirme le caractère répondeur de l'un de ces patients.

On ne disposait pas de la reconstruction EARL à TEP0 du deuxième patient pour calculer le $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$ bien que visuellement la diminution de la fixation entre les deux examens soit là aussi en faveur d'un statut répondeur.

Le troisième patient était une vraie discordance entre les deux reconstructions quelle que soit la méthode utilisée. Nous appellerons ce patient discordant « Mr P ». Pour ce patient, la reconstruction Q.CLEAR retrouve un $\Delta\text{SUVmax} > 70\%$ en faveur d'une CMR mais un score de Deauville à 4 en faveur d'une PR. La reconstruction EARL retrouve pourtant un ΔSUVmax à 63% en faveur d'une PR mais un score de Deauville à 3 en faveur d'une CMR. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que si Q.CLEAR surestime les valeurs de SUVmax par rapport à EARL, il n'entraîne pas de modification significative du ΔSUVmax .

Le taux de discordances entre EARL et Q.CLEAR à TEP4 est donc de 2/58 (3%) si l'on considère discordant le patient dont nous n'avons pas pu calculer le ΔSUVmax .

Le tableau 21 résume les scores de Lugano des patients disposant d'une TEP4 avec la reconstruction EARL.

TEP4, N = 58	EARL	Q.CLEAR
CMR	44	41
PR	12	15
PD (Dont nouvelles lésions)	2	2

Tableau 21: Score de Lugano selon EARL vs AC/Q.CLEAR, à TEP4.

ii) Calcul du ΔSUVmax :

Sur les 33 patients disponibles à TEP0 et TEP2 pour le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$ avec Q.CLEAR vs EARL, nous observons 2 patients discordants (CMR sur Q.CLEAR et PR sur EARL). Ces deux patients sont en réponse complète selon le score de Deauville. L'un des deux patients est 5PS = 1, traduisant l'absence de lésion résiduelle. Ces patients avaient des SUVmax initiaux <10.

Le tableau 22 résume la réponse thérapeutique des patients disposant de la reconstruction EARL à TEP2 selon le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$.

$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$, N = 33	EARL	Q.CLEAR
CMR	24	26
PR	7	5
PD (Dont nouvelles lésions)	2 (2)	2 (2)

Tableau 22: Réponse thérapeutique des patients selon $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$ sur EARL vs AC/Q.CLEAR.

Sur les 29 patients disponibles à TEP0 et TEP4 pour le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$ en Q.CLEAR vs EARL, nous observons 2 patients discordants (CMR sur Q.CLEAR et PR sur EARL). L'un est le même que celui observé à TEP2 (SUVmax initial <10) et l'autre est Mr P.

Le tableau 23 résume la réponse thérapeutique des patients disposant de la reconstruction EARL à TEP4 selon le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$.

$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$, N = 29	EARL	Q.CLEAR
CMR	20	22
PR	7	5
PD (Dont nouvelles lésions)	2 (1)	2 (1)

Tableau 23: Réponse thérapeutique des patients selon $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$ sur EARL vs AC/Q.CLEAR.

b) AC vs Q.CLEAR :

i) Analyse visuelle :

Sur les 80 patients étudiés à TEP2 disposant des reconstructions AC et Q.CLEAR, 3 patients sont discordants selon Lugano (CMR sur AC et PR sur Q.CLEAR). Toutefois, le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} > 66\%$ sur les deux types de reconstruction confirme pour chacun le caractère répondeur.

Le taux de discordances entre AC et Q.CLEAR à TEP2 est donc nul si nous utilisons toutes les modalités à notre disposition (Lugano et calcul du ΔSUVmax).

Le tableau 24 résume les scores de Lugano des patients disposant d'une TEP2 avec les reconstructions AC et Q.CLEAR.

TEP2, N = 80	AC	Q.CLEAR
CMR	60	57
PR	16	19
PD (Dont nouvelles lésions)	4 (3)	4 (3)

Tableau 24: Score de Lugano selon AC vs Q.CLEAR, à TEP2.

Sur les 85 patients étudiés à TEP4 disposant des reconstructions AC et Q.CLEAR, nous observons deux patients discordant selon Lugano (CMR sur AC et PR sur Q.CLEAR). Toutefois, le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} > 70\%$ sur les deux types de reconstruction confirme le caractère répondeur de l'un des deux patients et le deuxième patient est toujours Mr P.

Le taux de discordances entre AC et Q.CLEAR à TEP4 est donc seulement de 1/85 (1%).

Le tableau 25 résume les scores de Lugano des patients disposant d'une TEP4 avec les reconstructions AC et Q.CLEAR.

TEP4, N = 85	AC	Q.CLEAR
CMR	66	64
PR	17	19
PD (Dont nouvelles lésions)	2 (2)	2 (2)

Tableau 25: Score de Lugano selon AC vs Q.CLEAR, à TEP4.

ii) Calcul du ΔSUVmax :

Sur les 52 patients disponibles à TEP0 et TEP2 pour le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$ en AC vs Q.CLEAR, nous observons ces deux mêmes patients discordants, également en CMR sur Q.CLEAR et PR sur AC.

Le tableau 26 résume la réponse thérapeutique des patients disposant des reconstructions AC et Q.CLEAR à TEP2 selon le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$.

$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$, N = 52	AC	Q.CLEAR
CMR	39	41
PR	9	7
PD (Dont nouvelles lésions)	4 (2)	4 (2)

Tableau 26: Réponse thérapeutique des patients selon $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}}$ sur AC vs Q.CLEAR.

Sur les 66 patients disponibles à TEP0 et TEP4 pour le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$ en AC vs Q.CLEAR, nous observons 2 patients discordants (CMR sur Q.CLEAR et PR sur EARL), les mêmes que ceux déjà décrits à TEP2 (fixation tumorale initiale <10).

Le tableau 27 résume la réponse thérapeutique des patients disposant des reconstructions AC et Q.CLEAR à TEP4 selon le calcul du $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$.

$\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$, N = 66	AC	Q.CLEAR
CMR	49	51
PR	12	10
PD (Dont nouvelles lésions)	5 (2)	5 (2)

Tableau 27: Réponse thérapeutique des patients selon $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$ sur AC vs Q.CLEAR.

c) Etude du cas de Mr P., une discordance constante entre les différentes reconstructions :

Mr P. est un patient de 57 ans suivi pour un lymphome B diffus à grandes cellules phénotype GC, stade IA selon Ann Arbor (localisation iliaque externe droite isolée) avec un score IPIaa = 0.

La TEP0 retrouve une atteinte isolée d'un ganglion iliaque externe droit de 45 x 34 mm de diamètres axiaux, dont le SUVmax initial est de 13 en AC, 15 en Q.CLEAR et seulement 9 en EARL. La fixation initiale était exclusivement périphérique, pouvant orienter vers une nécrose centrale.

Après deux cures de chimiothérapie, aspect de réponse métabolique complète selon Lugano (score SPS = 3) sur les trois reconstructions, avec des valeurs de $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-2}} > 70\%$ confirmant cette réponse. Le ganglion avait discrètement diminué en taille, mesurant 39 x 25 mm. La fixation résiduelle restait uniquement périphérique.

Après quatre cures de chimiothérapie, nous observons la persistance du ganglion iliaque externe droit morphologiquement inchangé, mesurant 38 x 25 mm qui présente une fixation résiduelle périphérique modérée :

- Selon Deauville sur les reconstructions EARL et AC, patient bon répondeur (TEP 2 et TEP 4 négatives). Le $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}}$ est discordant, pathologique en EARL à 63% mais en faveur d'une réponse sur AC à 76%. La fixation résiduelle est de 3,14 en EARL et 3,39 en AC.
- Selon Deauville sur la reconstruction Q.CLEAR, patient en rechute précoce (TEP 2 négative mais TEP4 positive). Toutefois, le $\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP0-4}} > 70\%$ confirme le caractère répondeur du patient. La fixation résiduelle est de 4,07.

Il est intéressant de souligner que pour ce patient, le SUVmax initial de la tumeur était <10 sur les reconstructions EARL mais pas sur les reconstructions Q.CLEAR, ce qui est une limite connue au calcul du ΔSUVmax . Cela a pu entraîner une sous-estimation du ΔSUVmax et donc la discordance avec le score de Deauville ($\Delta\text{SUVmax}_{\text{TEP-4}} = 63\%$ avec EARL évoquant une PR alors que le score de Deauville est en faveur d'une CMR).

Lors du suivi de ce patient, la TEP de fin de traitement retrouvera la stabilité du ganglion mais une discrète majoration de son hypermétabolisme, toujours exclusivement périphérique (figure 20). Cette majoration combinée à l'absence de régression du ganglion initial conduira à une nouvelle biopsie qui ne retrouvera pas de cellules tumorales mais un aspect de nécrose, confirmant la réponse complète.

Il s'agit donc là d'une erreur de classement sur Q.CLEAR par rapport à EARL et AC selon les échelles de Deauville et de Lugano (Faux positif). Par contre, le calcul du ΔSUVmax restait cohérent avec la réponse complète sur Q.CLEAR.

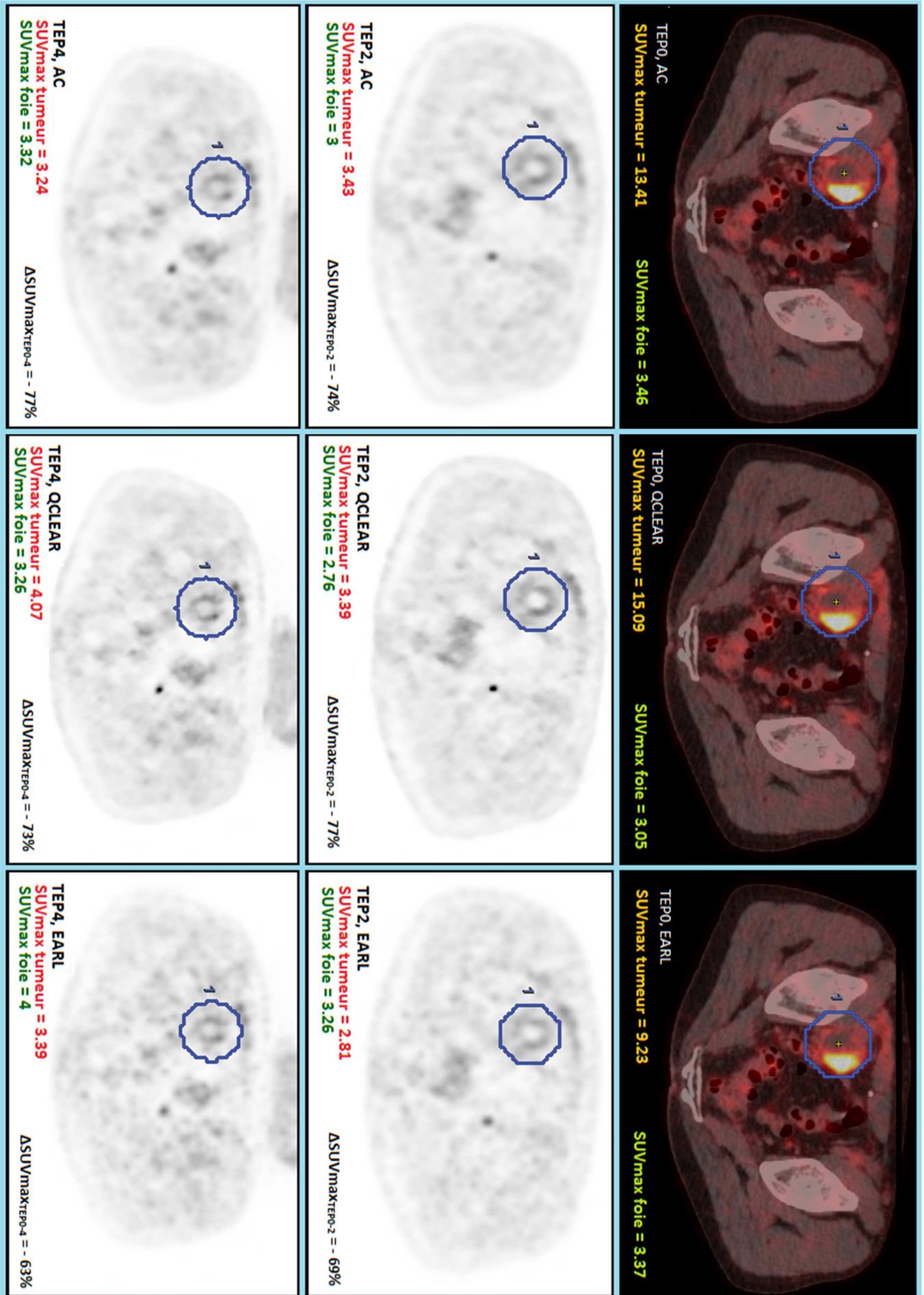


Figure 20: Acquisition de Mr P. à TEP0, TEP2 et TEP4 et mesures des SUVmax selon les trois reconstructions.

d) Relevé global des discordances :

L'ensemble des discordances observées selon Lugano sont résumées dans le tableau 28.

	Q.CLEAR vs EARL		Q.CLEAR vs AC	
	N	%	N	%
TEP2	1 / 50	2%	3 / 80	4%
TEP4	3 / 58	5%	2 / 85	2%
Total	4 / 108	4%	5 / 165	3%

Tableau 28: Relevé global des discordances.

Sur les 4/108 discordances observées en Q.CLEAR vs EARL, 2 sont rattrapées par le calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, portant le nombre de discordances finales à 2/108 (2%), dont une n'a pas pu être rattrapée par le calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ du fait de l'absence de TEP0.

Sur les 5/165 discordances observées en Q.CLEAR vs AC, 4 sont rattrapées par calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, portant le nombre de discordances finales à 1/165 (< 1%), correspondant à Mr P.

2) Impact sur la prise en charge des patients :

a) Q.CLEAR vs EARL :

Parmi les 34 patients disposant des reconstructions EARL et Q.CLEAR à TEP2 et TEP4, nous ne retrouvons qu'un seul patient discordant, Mr P.

Pour les autres patients dont les résultats sont concordants entre EARL et Q.CLEAR, nous retrouvons 22 patients bon répondeurs, 3 patients répondeurs lents, 5 patients non répondeurs.

On observe également 3 patients dont le SUVmax résiduel réaugmente à TEP4 (TEP2 négative et TEP4 positive) mais dont le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}_{\text{TEP0-4}}} > 70\%$ confirme le statut répondeur pour deux d'entre eux. Le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ n'était pas disponible pour le troisième patient du fait de l'absence de TEP0.

Le taux de discordances entre EARL et Q.CLEAR sur cette petite cohorte est donc de 1/34 (3%).

b) Q.CLEAR vs AC :

Parmi les 70 patients disposant des reconstructions AC et Q.CLEAR à TEP2 et TEP4, nous retrouvons la même discordance unique sur Mr P.

Pour les autres patients dont les résultats sont concordants entre AC et Q.CLEAR, nous retrouvons 47 patients bons répondeurs, 3 patients répondeurs lents et 15 patients non répondeurs.

On observe là aussi, 4 patients dont le SUVmax résiduel réaugmente à TEP4 (TEP2 négative et TEP4 positive), dont 3 qui correspondent aux patients déjà décrits en EARL vs Q.CLEAR et le dernier ayant un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}_{\text{TEP0-4}}} > 70\%$, confirmant son caractère répondeur.

Le taux de discordances entre AC et Q.CLEAR sur cette cohorte est donc de 1/70 (1,4%) selon Deauville mais de 0% si nous utilisons toutes les modalités à notre disposition (Score de Deauville et $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$).

DISCUSSION :

Les résultats de notre étude montrent que, par rapport à la reconstruction EARL, l'algorithme de reconstruction Q.CLEAR entraîne de façon systématique :

- ❖ Quel que soit le temps d'exploration (TEP0, TEP2, TEP4) :
 - Une surestimation du SUVmax tumoral.
 - Une sous-estimation du SUVmax hépatique.
 - Et donc une surestimation du ratio SUVmax tumoral/ SUVmax hépatique.

- ❖ Seulement pour la TEP0 et pour la TEP4 :
 - Une sous-estimation du SUVmax médiastinal.

- ❖ Il n'existe pas de différence significative sur le calcul du Δ SUVmax quelle que soit la reconstruction utilisée.

Les mêmes résultats ont été retrouvés quand nous avons comparé la reconstruction Q.CLEAR à la reconstruction OSEM (AC) utilisée en routine clinique dans notre service.

Malgré cette surestimation systématique du ratio tumeur/foie (ratio T/F) avec Q.CLEAR, nous n'avons pas observé de modification significative dans l'évaluation de la réponse au traitement et donc dans la prise en charge thérapeutique des patients. Dans notre étude, les discordances observées avec l'analyse visuelle ont été rattrapées par la mesure du Δ SUVmax. Une seule discordance persistait (Mr P.), observée pour la TEP 4 seulement (tableau 29).

	TEP 0	TEP2			TEP4		
	SUVmax	T/F	5PS	Δ SUVmax _{TEP0-2}	T/F	5PS	Δ SUVmax _{TEP0-4}
EARL	9	0.86	3	>66%	0.85	3	63%
Q.CLEAR	13	1.23	3	>66%	1.25	5	>70%
AC	15	1.14	3	>66%	0.98	5	>70%

Tableau 29: Score de Lugano et Δ SUVmax de Mr P. à TEP0, TEP2 et TEP4.

Avec la reconstruction EARL, l'analyse visuelle de Mr P le classait comme répondeur mais le calcul du Δ SUVmax le classait comme non répondeur à TEP4 (Δ SUVmax_{TEP0-4} = 63% < 70%). Toutefois chez ce patient, le calcul du Δ SUVmax n'était pas fiable dans la reconstruction EARL car le SUVmax initial était < 10, limite connue de l'utilisation de la méthode semi-quantitative (49). Avec la reconstruction Q.CLEAR, le SUVmax tumoral était surestimé à TEP4 par le score de Deauville et le patient classé comme non répondeur. Cependant, le calcul du Δ SUVmax classait bien le patient comme répondeur (SUVmax initial > 10 pour Q.CLEAR). L'utilisation du calcul du Δ SUVmax pourrait donc permettre de s'affranchir de cette surestimation du ratio T/F.

Le patient a finalement bénéficié d'une nouvelle biopsie qui rapportait l'absence de cellules lymphomateuses et la présence de cellules inflammatoires dans le ganglion résiduel, confirmant ainsi le statut de bon répondeur et permettant la poursuite de la chimiothérapie de consolidation, en évitant une intensification du traitement.

Dans notre série, il existait 3 patients en progression qui ont été correctement identifiés par les trois types de reconstruction, sans discordances entre eux.

Toutes les autres discordances n'ont pas eu de répercussion sur la prise en charge.

Cette surestimation systématique des valeurs de SUVmax tumoraux par Q.CLEAR retrouvée dans les lymphomes a déjà été décrite dans d'autres pathologies et notamment dans les nodules pulmonaires et les atteintes hépatiques secondaires. Ces deux régions anatomiques entraînent des questionnements particuliers, comme l'effet de volume partiel dans le poumon et la gestion de la fixation physiologique pour le foie.

L'étude de N. Parvizi et al. (55), analysant les SUVmax de 42 métastases hépatiques issues de 24 cancers colorectaux, retrouve des mesures de SUVmax tumoral significativement plus élevées avec les reconstructions Q.CLEAR qu'avec les reconstructions OSEM classiques (11.6 en Q.CLEAR vs 8.8 en OSEM, $p < 0.001$), sans modification de la fixation physiologique du foie. Ils observent alors un ratio T/F significativement plus élevé avec Q.CLEAR (4.9 en Q.CLEAR vs 4.0 en OSEM, $p < 0.0001$).

L'étude de E. Teoh et al. (56), étudiant l'analyse métabolique de 104 patients suivis pour 121 nodules pulmonaires malins, retrouve également une surestimation systématique des SUVmax tumoraux avec Q.CLEAR comparativement à OSEM (8.1 en Q.CLEAR vs 5.3 en OSEM, $p < 0.00001$) et du rapport tumeur / background pulmonaire (5.3 en Q.CLEAR vs 3.6 en EARL, $p < 0.00001$). Il existe une corrélation négative entre la surestimation du SUVmax tumoral par Q.CLEAR et la taille de la lésion. Ainsi, plus la lésion est petite, plus le pourcentage d'augmentation du SUVmax avec Q.CLEAR est grand (pour les lésions ≤ 10 mm, le SUVmax acquis avec Q.CLEAR augmente de +73% par rapport aux mesures faites en OSEM pour seulement +42% pour les lésions > 10 mm, $p = 0.025$). Cette corrélation négative entre taille des lésions et augmentation du SUVmax avec Q.CLEAR est également décrite pour les lésions hépatiques ($p = 0.03$) (55).

L'analyse sur le bruit donne des résultats moins homogènes entre les études. Certaines études retrouvent une diminution significative du bruit avec Q.CLEAR (50, 57) et d'autres trouvent une mesure du bruit équivalente (55). Dans ces deux types d'étude, ils observent systématiquement une augmentation significative du rapport signal sur bruit (29, 54 - 56, 58 - 60) et donc un meilleur contraste des lésions tumorales. Dans notre étude, nous retrouvons également cette augmentation du ratio tumeur / bruit avec une sous-estimation systématique des bruits de fond du foie à TEPO, TEP2 et TEP4 et du médiastin uniquement à TEPO et TEP4.

Les analyses sur fantômes (54, 58) concordent également avec les analyses en clinique. L'analyse des coefficients de recouvrement de contraste (soit la différence entre l'activité mesurée dans une sphère d'intérêt et l'activité réelle connue au sein de cette sphère) est nettement meilleure en Q.CLEAR qu'en OSEM. Ainsi, si les mesures de SUVmax sont plus élevées en Q.CLEAR, elles sont surtout plus proches des activités réelles des volumes d'intérêt. La mesure de l'erreur résiduelle standard, qui exprime l'erreur liée à la prédiction d'un modèle en pourcentage, est plus faible avec Q.CLEAR qu'avec OSEM (Par exemple 2.5% avec Q.CLEAR et 7% avec OSEM sur les poumons (54)), traduisant la meilleure évaluation avec Q.CLEAR de l'activité réelle au sein des régions non pathologiques. Les études sur fantômes confirment aussi la corrélation négative entre augmentation du SUVmax avec Q.CLEAR et taille des lésions.

L'augmentation des rapports signal sur bruit et le meilleur contraste des lésions tumorales qui en découle avec Q.CLEAR, facilitent la détection notamment de petites lésions.

Certains paramètres machine pouvant impacter les mesures du SUVmax n'ont pas été étudiés dans notre étude et peuvent pourtant avoir un impact sur l'utilisation des différentes reconstructions, et même entre deux reconstructions Q.CLEAR. Ainsi, l'utilisation de Q.CLEAR couplée à l'analyse TOF et à une fonction d'étalement du point (PSF) offre une plus grande augmentation de valeurs des SUVmax et du rapport signal sur bruit et une meilleure visibilité des lésions (59) (+18% par rapport à OSEM couplée à une analyse TOF, +22% par rapport à Q.CLEAR + PSF sans TOF et + 67% par rapport à OSEM et PSF sans TOF). L'évaluation Q.CLEAR avec TOF donne de plus grande valeur de SUVmax que OSEM avec ou sans TOF. Cependant, l'utilisation de Q.CLEAR sans TOF est moins performante dans la détectabilité des lésions que l'utilisation de OSEM avec TOF. Il conviendra de réaliser des analyses dédiées pour connaître l'impact de

l'utilisation de reconstructions Q.CLEAR toutes couplées à une analyse TOF, comparativement aux résultats d'études utilisant l'algorithme Q.CLEAR mais sans TOF.

Il n'existe que deux études, à notre connaissance, qui ont exploré l'impact de ces modifications de mesures des SUVmax lésionnels et physiologiques sur la prise en charge effective des patients, et notamment des lymphomes.

Une première étude publiée par Enilorac et al. en 2018 (61), dont la population de LBDGC était comparable à la nôtre, a étudié l'impact de différentes reconstructions sur le calcul du score de Deauville et sur l'impact pronostique. La population comprenait 126 patients avec analyse de 100 TEP intermédiaires et 95 TEP de fin de traitement. Il s'agissait de comparer les images acquises avec les reconstructions PSF ou non PSF. Si l'utilisation de PSF augmente les valeurs des SUVmax tumoraux, leur conclusion est concordante avec la nôtre : il n'existe pas de différences significatives dans le calcul du score de Deauville ou dans la prise en charge des patients. Cette étude n'analysait pas le rôle éventuel de la reconstruction Q.CLEAR.

L'impact de la reconstruction Q.CLEAR sur les lymphomes a été étudié par l'équipe de Ly J et al. en 2019 (62). Les auteurs ont sélectionné deux reconstructions OSEM recommandées par le NEMA et utilisant les limites hautes (EARLupper) et basses (EARLlower) des coefficients de recouvrement de différentes tailles de sphère sur fantôme (le détail de ces reconstructions OSEM est détaillé dans l'article princeps) et les ont comparées à une reconstruction Q.CLEAR avec un facteur β fixé à 500. Ils ont étudié la répercussion de ces différentes reconstructions sur l'interprétation visuelle des acquisitions (Score de Deauville) et non sur la prise en charge des patients.

La population de l'étude de Ly et al. était composée de 52 patients dont seulement 23 lymphome B diffus à grandes cellules. Le reste de la population était très hétérogène et comportait plusieurs types histologiques de lymphome (16 lymphomes de Hodgkin, 6 lymphomes folliculaires, 2 lymphomes du manteau, 1 lymphome anaplasique à grandes cellules, 2 lymphomes B de sous-types non spécifiés, 1 lymphome T périphérique et 1 lymphome de Burkitt). Sur ces 52 patients, il y avait 10 TEP initiale, 13 TEP intermédiaire, 26 TEP de fin de traitement et 5 suspicions de récurrence. Deux de ces 52 patients avaient bénéficié à la fois d'une TEP initiale et d'une TEP intermédiaire qui ont été analysées indépendamment, portant la population d'étude finale à 54 données-patients.

Dans notre étude nous avons d'abord fait les mêmes analyses que l'équipe de Ly et al., c'est-à-dire que nous avons évalué l'incidence des différents types de reconstruction sur les valeurs de fixation tumorale et sur le bruit de fond médiastinal et hépatique. Nous arrivons aux mêmes conclusions : il existe une surestimation des valeurs de SUVmax tumoraux avec Q.CLEAR comparativement aux reconstructions OSEM ($p_{wilcoxon} < 0.0001$).

Cette surestimation entraînait dans l'étude de Ly et al. des différences significatives dans l'évaluation de la réponse : 18 patients sur les 54 données-patients (33.3%) entre Q.CLEAR et EARLlower et 17 patients sur les 54 données-patients (31.5%) entre Q.CLEAR et EARLupper. Les discordances correspondaient majoritairement à un statut plus péjoratif des patients avec Q.CLEAR par rapport aux reconstructions EARL (PR sur Q.CLEAR mais CMR sur EARL). La majorité de ces discordances n'avaient pas d'impact sur la classification pronostiques des patients entre CMR et PR : variations du score de Deauville entre 1 et 3 (CMR) ou entre 4 et 5 (PR).

En comparant l'impact des modifications de l'analyse visuelle, nous retrouvons un nombre de discordances globales moins important dans notre étude : 4 discordances sur 108 acquisitions pour nous (3,7%) versus 5 discordances pour 52 acquisitions pour eux (9,3%). L'utilisation du Δ SUVmax dans notre étude nous a permis d'éliminer la plupart des discordances, n'en laissant qu'une seule pouvant avoir une répercussion sur la prise en charge du patient (Mr P.) et qui a amené à la réalisation d'une biopsie confirmant le caractère non spécifique de l'hypermétabolisme de la lésion résiduelle.

Nous n'avons pas réalisé d'étude sur les TEP de fin de traitement car bien qu'elles aient l'indice pronostique le plus fort, elles ne permettent plus d'adapter la stratégie thérapeutique. Dans l'étude de Ly et al., il y avait 26 TEP de fin de traitement (soit plus de 52% de l'ensemble de la cohorte). Inversement, la population de Ly et al. comprenait très peu de TEP intermédiaires (13/52 soit 25%). Ces différences de population rendent nos résultats difficilement comparables, l'étude de Ly et al. ne pouvant pas étudier l'impact de la TEP dans la prise en charge effective des patients puisqu'elle comprenait une majorité de TEP de fin de traitement, réalisée après que le traitement soit fini.

Enfin pour l'étude de Ly et al., les images ont été réalisées sans TOF et avec une activité plus élevée que nous de 4 mBq/Kg vs 2 à 3 mBq/Kg, rendant les cohortes peu comparables. Le SUV augmente quand l'activité initiale augmente. Ainsi, l'utilisation d'une activité plus élevée dans l'étude de Ly et al. a pu entraîner des valeurs de SUV plus élevées que dans notre étude. Et comme les cellules tumorales ont une avidité pour le FDG plus forte que les cellules physiologiques du foie, il est possible que cette surestimation des SUV soit plus importante dans la tumeur que dans le foie, augmentant le rapport fixation tumoral sur fixation hépatique. Il serait intéressant d'étudier si cette surestimation liée à l'activité injectée est significativement différente avec Q.CLEAR comparativement aux reconstructions OSEM classiques et cela pourrait favoriser des discordances.

Une remarque importante de notre étude est le β fixé à 800. Les études publiées sur fantômes et en clinique observent que plus le β augmente plus le rapport signal sur bruit augmente, car les β élevés donnent des images plus lissées et donc moins bruitées que les β plus faibles. Il faut au moins un β de 267 pour observer un rapport signal sur bruit meilleur en Q.CLEAR qu'en OSEM classique. Par contre, les valeurs élevées de β diminuent le rapport entre le signal tumoral et le signal hépatique (54, 57). Par ailleurs, les β supérieurs à 600 offrent un moins bon contraste que les β entre 300 et 600 sur les petites lésions du fait d'un lissage excessif de ces petits volumes (57). Plusieurs études dans la littérature recommandent un β entre 400 et 600 (54, 58, 63, 64) : par exemple dans l'étude de Lindström et al. de 2018, centrée sur un tout petit nombre de patient, le bruit est équivalent aux reconstructions OSEM TOF, mais les valeurs de SUVmax augmentent de manière significative (+11%), tout en augmentant de manière satisfaisante les rapports signal sur bruit (+22%) et signal sur background (+12%) (54). Inversement, plus β diminue, plus le contraste augmente mais plus le bruit devient gênant. Enfin, il est intéressant de noter que le constructeur GE recommande également un β à 500 pour des performances optimales de la machine, équilibrées entre rapport signal sur bruit et contraste (65). Toutefois, les doses utilisées dans notre centre sont plus faibles que dans ces études et que dans le cahier des charges proposé par GE, nécessitant d'augmenter le β pour garder une qualité d'image optimale.

Ainsi, notre β élevé a pu favoriser l'absence de différence significative entre les reconstructions Q.CLEAR et EARL, d'une part en sous-évaluant le rapport entre le signal tumoral et la fixation hépatique, l'impact étant plus important encore pour les scores de Deauville de 3 et 4 qui se différencient par la fixation hépatique, et d'autre part par la baisse du contraste prédominant sur les petites lésions qui a pu minimiser les valeurs de SUVmax mesurée avec Q.CLEAR par rapport aux études utilisant un β entre 300 et 600, comme c'est le cas dans l'étude de Ly et al.

Une limite de notre étude est son caractère mono-centrique et notre population qui a été impactée par le manque de reconstructions EARL disponibles, reconstructions de références standardisées pour les études multicentriques. Dans notre étude, un problème technique d'enregistrement des images EARL a conduit à une baisse de nos effectifs pour cette reconstruction. Nous devons continuer les inclusions pour confirmer nos résultats dans une cohorte avec un nombre plus important d'examen à analyser.

Dans notre centre, nous avons prouvé qu'il est possible d'utiliser Q.CLEAR ou AC ou EARL sans qu'il n'y ait de répercussion sur la prise en charge, à condition de toujours utiliser le même système TEP/TDM et les mêmes reconstructions tout au long du suivi.

Enfin, l'interprétation de la TEP d'évaluation thérapeutique doit toujours être raisonnée en fonction de la connaissance de la maladie étudiée et du contexte clinique du patient, quelle que soit la reconstruction utilisée. Lors du suivi de Mr P. par exemple, nous avons constaté après deux cures une très bonne diminution de la fixation sur le ganglion iliaque externe droit, classant le patient en CMR (5PS = 3 sur toutes les reconstructions). La fixation résiduelle était uniquement périphérique, cette distribution évoquant en première intention une évolution nécrotique. La réascension du SUVmax après 4 cures de chimiothérapie malgré la persistance d'une distribution uniquement périphérique de la fixation résiduelle ne semblait pas être très spécifique d'une récurrence indépendamment de la reconstruction. La biopsie confirmera le statut CMR du patient en retrouvant de la nécrose au sein du ganglion iliaque externe et l'absence de cellules lymphomateuses.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR MME AREDE CELIA

CONCLUSIONS

Selon les résultats préliminaires de notre étude portant sur une population de 94 patients pris en charge initialement pour un Lymphome B Diffus à grandes Cellules (LBDGC), l'utilisation de l'algorithme de reconstruction QCLEAR pour l'évaluation de la réponse métabolique avec la TEP/TDM au 18F-FDG n'entraîne pas de modification significative dans l'évaluation de la réponse au traitement malgré la surestimation du ratio SUVmax tumoral/ SUVmax hépatique par rapport aux reconstructions de référence EARL ou AC. Il n'y a donc pas d'impact à attendre sur la prise en charge thérapeutique des patients entre ces différentes reconstructions. Il serait donc possible d'utiliser la reconstruction QCLEAR en routine clinique pour ces patients, sachant que cette dernière permet une meilleure détectabilité, à condition de toujours utiliser le même système TEP/TDM et les mêmes algorithmes de reconstructions tout au long du suivi.

Le Président du jury,



Pr. COCHET

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 28 Août 2020
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- 1- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860-1861.
- 2- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting [published correction appears in *J Clin Oncol* 1990 Sep;8(9):1602]. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-1636.
- 3- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068.
- 4- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group [published correction appears in *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2351]. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.
- 5- Bangerter M, Grieshammer M, Binder T, et al. New diagnostic imaging procedures in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1996;Volume 7 : Suppl 4 : S55-59.
- 6- Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology.* 1997;203(3):795-800.
- 7- Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002;112(4):262-268.
- 8- Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1999;10(10):1181-1184.
- 9- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood.* 1999;94(2):429-433.
- 10- de Wit M, Bumann D, Beyer W, Herbst K, Clausen M, Hossfeld DK. Whole-body positron emission tomography (PET) for diagnosis of residual mass in patients with lymphoma. *Ann Oncol.* 1997;8 Suppl 1:57-60.
- 11- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571-578.
- 12- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2562]. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3048-3058.
- 13- Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2006;91(4):482-489.
- 14- Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998;9(10):1117-1122. doi:10.1023/a:1008486928190
- 15- Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2001;86(3):266-273.
- 16- Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2002;81(1):20-25.
- 17- Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol.* 2007;86(12):897-903.
- 18- Munker R, Glass J, Griffith LK, et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2004;15(11):1699-1704.
- 19- Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era?. *Ann Oncol.* 2006;17(1):117-122.
- 20- Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1770-1773.

- 21- Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol.* 2013;24(8):2108-2112.
- 22- Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer.* 2001;91(5):889-899.
- 23- Kasamon YL, Wahl RL. FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(2):206-219.
- 24- Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2002;13(9):1356-1363.
- 25- Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(Suppl 1):97-110.
- 26- Soret M, Basely M, Métivier D, Nioche C, Gontier E et al. Principe et technique de la tomographie par émission de positons. Elsevier Masson. 2017. Doi : 10.1016/S1879-8497(16)69715-7
- 27- Melcher CL. Scintillation crystals for PET. *J Nucl Med.* 2000;41(6):1051-1055.
- 28- Berg E, Cherry SR. Innovations in Instrumentation for Positron Emission Tomography. *Semin Nucl Med.* 2018;48(4):311-331.
- 29- Hsu DFC, Ilan E, Peterson WT, Uribe J, Lubberink M, Levin CS. Studies of a Next-Generation Silicon-Photomultiplier-Based Time-of-Flight PET/CT System. *J Nucl Med.* 2017;58(9):1511-1518.
- 30- Roncali E, Cherry SR. Application of silicon photomultipliers to positron emission tomography. *Ann Biomed Eng.* 2011;39(4):1358-1377.
- 31- Seifert S, van der Lei G, van Dam HT, Schaart DR. First characterization of a digital SiPM based time-of-flight PET detector with 1 mm spatial resolution. *Phys Med Biol.* 2013;58(9):3061-3074.
- 32- Karp JS, Surti S, Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G. Benefit of time-of-flight in PET: experimental and clinical results. *J Nucl Med.* 2008;49(3):462-470.
- 33- Surti S. Update on time-of-flight PET imaging. *J Nucl Med.* 2015;56(1):98-105.
- 34- Daube-Witherspoon ME, Surti S, Perkins AE, Karp JS. Determination of accuracy and precision of lesion uptake measurements in human subjects with time-of-flight PET. *J Nucl Med.* 2014;55(4):602-607.
- 35- Session Saclay 2019. INSTN. Cours de Mme Irène BUVAT.
- 36- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):328-354.
- 37- Fiche descriptive du fluor 18, https://www.irsn.fr/fr/professionnels_sante/documentation/documents/irsn-fiche_fluor18.pdf. institut de radioprotection et de sureté nucléaire.
- 38- Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1519-1527.
- 39- Feuardent J et al. Reliability of Uptake Estimates in FDG PET as a Function of Acquisition and Processing Protocols Using the CPET. *IEEE transactions on nuclear science.* 2005; Volume 52 : S1447 – S1452.
- 40- Buvat I. Innovation technologique en médecine nucléaire. INSTN. 2011.
- 41- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.
- 42- Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1244-1250.
- 43- Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257-1260.
- 44- Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med.* 2013;54(5):683-690.
- 45- Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1312-1320.
- 46- Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1626-1632.
- 47- Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(1):37-43.
- 48- Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood.* 2017.

- 49- Obinutuzumab Versus Rituximab in Combination with ACVBP-14 or CHOP-14 Following a PET-Driven Strategy in Aa-IPI 1-3 DLBCL Patients (< 60 years): Third Planned Interim and Final Analyses of the Gained Trial, Casasnovas et al., CALYM ASH 2017.
- 50- Passalacqua S, Kappadath S, Branch D, Ross S, Stearns C, Schomer D et al. Qualitative and quantitative evaluation of regularized PET image reconstruction. *J Nucl Med.* 2014;55:579– 579.
- 51- Otani T, Hosono M, Kanagaki M. Clinical evaluation and optimization of Q.Clear; a new PET reconstruction algorithm. *J Nucl Med.* 2017;58:575–575.
- 52- Ahn S, Ross SG, Asma E, et al. Quantitative comparison of OSEM and penalized likelihood image reconstruction using relative difference penalties for clinical PET. *Phys Med Biol.* 2015;60(15):5733-5751.
- 53- Lantos J, Mitra ES, Levin CS, Jagaru A. Standard OSEM vs. regularized PET image reconstruction: qualitative and quantitative comparison using phantom data and various clinical radiopharmaceuticals. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;8(2):110-118. Published 2018 Apr 25.
- 54- Lindström E, Sundin A, Trampal C, et al. Evaluation of Penalized-Likelihood Estimation Reconstruction on a Digital Time-of-Flight PET/CT Scanner for 18F-FDG Whole-Body Examinations. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1152-1158.
- 55- Parvizi N, Franklin JM, McGowan DR, Teoh EJ, Bradley KM, Gleeson FV. Does a novel penalized likelihood reconstruction of 18F-FDG PET-CT improve signal-to-background in colorectal liver metastases?. *Eur J Radiol.* 2015;84(10):1873-1878.
- 56- Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, Belcher E, Black E, Gleeson FV. Novel penalised likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules. *Eur Radiol.* 2016;26(2):576-584.
- 57- Caribé PRRV, Koole M, D'Asseler Y, Van Den Broeck B, Vandenberghe S. Noise reduction using a Bayesian penalized-likelihood reconstruction algorithm on a time-of-flight PET-CT scanner. *EJNMMI Phys.* 2019;6(1):22. Published 2019 Dec 10.
- 58- Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System. *J Nucl Med.* 2015;56(9):1447-1452.
- 59- Sah BR, Stolzmann P, Delso G, et al. Clinical evaluation of a block sequential regularized expectation maximization reconstruction algorithm in 18F-FDG PET/CT studies. *Nucl Med Commun.* 2017;38(1):57-66.
- 60- Matti A, Lima GM, Pettinato C, Pietrobon F, Martinelli F, Fanti S. How Do the More Recent Reconstruction Algorithms Affect the Interpretation Criteria of PET/CT Images?. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53(3):216-222.
- 61- Enilorac B, Lasnon C, Nganoa C, et al. Does PET Reconstruction Method Affect Deauville Score in Lymphoma Patients?. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1049-1055.
- 62- Ly J, Minarik D, Edenbrandt L, Wollmer P, Trägårdh E. The use of a proposed updated EARL harmonization of 18F-FDG PET-CT in patients with lymphoma yields significant differences in Deauville score compared with current EARL recommendations. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):65. Published 2019 Jul 25.
- 63- Otani T, Hosono M, Kanagaki M, et al. Evaluation and Optimization of a New PET Reconstruction Algorithm, Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction, for Lung Cancer Assessment According to Lesion Size. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(2):W50-W56.
- 64- Trägårdh E, Minarik D, Almquist H, et al. Impact of acquisition time and penalizing factor in a block-sequential regularized expectation maximization reconstruction algorithm on a Si-photomultiplier-based PET-CT system for 18F-FDG. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):64. Published 2019 Jul 24.
- 65- Ross S. Clear Q. GE Healthcare. White paper ; 2014.

TITRE DE LA THESE : INFLUENCE DE L'ALGORITHME DE RECONSTRUCTION Q.CLEAR DANS LA DETERMINATION DE LA REPONSE A LA CHIMIOOTHERAPIE DES PATIENTS SUIVIS POUR UN LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES.

AUTEUR : MME AREDE CELIA

RESUME :

Introduction: La TEP avant et en cours de traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) permet l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie grâce au score de Deauville et au calcul du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$. L'amélioration des systèmes TEP/CT a permis le développement de nouveaux algorithmes de reconstruction comme l'algorithme Q.CLEAR, qui offre une meilleure qualité d'image avec une modification dans les mesures quantitatives d'accumulation du traceur. L'impact sur l'interprétation des images et la prise en charge thérapeutique des patients reste à déterminer.

Matériel et méthodes : 94 patients suivis pour un LBDGC ont été inclus entre Août 2017 et Avril 2020 et ont bénéficié d'une TEP après 2 et/ou 4 cycles de chimiothérapie. Les images ont été reconstruites selon les algorithmes EARL, Q.CLEAR et AC. Les scores de Deauville et de Lugano, le rapport de fixation tumeur/foie (T/F), le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ et l'impact de ces variables sur la prise en charge des patients ont été évalués pour chaque reconstruction.

Résultats : Le rapport T/F est significativement plus élevé avec les reconstructions Q.Clear par rapport à EARL ou AC à TEP0, TEP2 et TEP4, sans différence significative sur le calcul du ΔSUV et du score de Deauville. Il n'existe pas de différence significative sur la prise en charge selon qu'on utilise QCLEAR, EARL ou AC.

Conclusion : L'utilisation de la reconstruction QCLEAR lors de l'évaluation thérapeutique des LBDGC n'entraîne pas de modification significative dans l'évaluation de la réponse au traitement et dans la prise en charge des patients malgré la surestimation du rapport T/F par rapport aux reconstructions EARL ou AC.

MOTS-CLES : Lymphomes, LBDGC, ΔSUV , QCLEAR, Deauville, Lugano, Discovery MI.