

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Médecine Nucléaire

**INTERET DE LA TOMOSCINTIGRAPHIE AU
^{99m}TECHNETIUM – METHOXYISOBUTYLISONITRILE
(MIBI) DANS LA PREDICTION DE LA REPONSE
THERAPEUTIQUE DES LYMPHOMES
A PROPOS DE 80 CAS**

Présentée et soutenue publiquement le

26 octobre 2011

par

Nicolas ALARION

Né le 16 Mai 1981 à Toulon

JURY :

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX *Président*

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL *Directeur de thèse, Juge*

Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE *Juge*

Madame le Docteur Julie ABRAHAM *Juge*

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE

MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S) (Sur. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis (C.S)	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DE UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

A notre Maître, Juge et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Professeur des universités de Biophysique et traitement de l'image
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en me guidant dans ce travail dont vous êtes à l'origine.
J'ai beaucoup apprécié votre patience et votre expérience.
Merci pour le temps et l'énergie que vous m'avez consacré.
Cher Maître, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute mon estime et de ma profonde reconnaissance.

A notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Jean Claude VANDROUX

Professeur des universités de Biophysique et traitement de l'image
Biologiste des Hôpitaux

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici, Monsieur et cher Maître, la marque de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE

Professeur des Universités d'Hématologie et transfusion

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous me faites l'honneur d'assister à cette thèse,
Je vous remercie d'avoir porté attention à mon travail et de le juger.

A notre Juge

Madame le Docteur Julie ABRAHAM

Médecin des Hôpitaux

Vous me faites l'honneur d'assister à cette thèse.
Je vous remercie pour votre écoute et le temps que vous m'avez
consacré.

A Noémie, ton aide, ton soutien sans faille et ta présence ont été déterminants.

A Corentin, mon fils adoré.

A mes parents, ma sœur, vous m'avez permis de faire ces longues études et m'avez toujours soutenu. Sans vous rien n'aurait été possible.

A tout le personnel du service de Médecine Nucléaire de Limoges, particulièrement à Madame le Docteur Verbeke, Madame le Docteur El Badaoui pour leur présence au cours de ma formation, aux médecins échographistes. Aux manip radio, aux infirmières et aux secrétaires du service pour leurs qualités humaines et leur bonne humeur.

Au Docteur Benoit Marin de l'UFRCB, pour votre aide précieuse dans la réalisation de l'analyse des données.

A l'équipe Médicale du centre Jean Perrin de Clermont Ferrand, qui m'a permis lors de mon stage en inter-CHU, de découvrir différents aspects de la médecine nucléaire, tout ceci dans une très bonne ambiance.

A tous mes amis, sur lesquels je peux toujours compter : Stéphane, Anne, Sabine, Greg, Vanessa, Antoine, Benoît, Maurice, Pat et Jim, et les autres que j'oublie !

Sommaire

INTRODUCTION.....	11
I) LES LYMPHOMES.....	12
A) LES LYMPHOMES DE HODGKIN	12
1) Epidémiologie	12
2) Circonstances de découverte	12
3) Diagnostic et classification	12
a) Entités anatomo-pathologiques	13
b) Classification de Ann Arbor modifiée	13
c) Classifications pronostiques	14
4) Traitements	14
B) LES LYMPHOMES NON-HODGKINIENS	16
1) Epidémiologie	16
2) Circonstances de découverte	16
3) Classifications et diagnostic	17
a) Entités anatomo-pathologiques	17
b) Classification de Ann Arbor modifiée	18
c) Classifications pronostiques	18
4) Traitements	18
C) IMAGERIE DES LYMPHOMES	19
1) Exploration tomodensitométrique (TDM)	19
2) Exploration par TEP-TDM	20
3) Autres explorations	21
II) PROTEINES D'EFFLUX ET IMAGERIE FONCTIONNELLE.....	22
A) INTRODUCTION.....	22
B) RESISTANCE PLEIOTROPIQUE ET PHENOTYPE MDR	22
C) TRANSPORTEURS DE TYPE ABC IMPLIQUES DANS LE PHENOTYPE MDR	23
1) La glycoprotéine P (Pgp)	23
a) Structure de la Pgp.....	24
b) Substrats de la Pgp	24
2) La protéine MRP (Multidrug Resistance associated Proteins)	25
a) Structure de la protéine MRP 1.....	26
b) Substrats de la protéine MRP 1	27
3) Imagerie fonctionnelle des protéines Pgp 170 et MRP 1	27
a) Le ^{99m} Tc -methoxyisobutylisonitrile ou ^{99m} Tc -MIBI	27
b) Le Technétium 99m.....	28
c) Dosimétrie	29
d) Facteurs pouvant influencer la fixation du ^{99m} Tc -MIBI.....	29
α) Hypoxie, ischémie et nécrose	29
β) La protéine Bcl-2.....	30
γ) Clairance du ^{99m} Tc-MIBI	31
III) MATERIEL ET METHODES.....	33
A) HYPOTHESES ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	33
B) PROTOCOLE EXPERIMENTAL	35
C) OBJECTIFS DE L'ETUDE	35
D) CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	36
E) POPULATION ETUDIEE	36
F) BILAN D'EXTENSION INITIAL ET SUIVI DES PATIENTS	39
G) TECHNIQUES D'IMAGERIE EMPLOYEES	40
1) TEP-TDM au ¹⁸ FDG	40

2) Tomoscintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI.....	41
3) Transformation et recalage des images TEP et TEMP.....	42
a) Recalage	42
b) Transformation	43
c) Problème de positionnement du patient.....	43
H) EVALUATION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE	43
I) EVALUATION DE LA SURVIE SANS RECIDIVE ET DE LA SURVIE GLOBALE	44
J) EVALUATION DE LA FIXATION DE ^{99m}Tc -MIBI.....	44
a) Evaluation qualitative de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI.....	44
b) Evaluation quantitative de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI.....	45
α) Evaluation de la fixation des lésions sur l'acquisition TEMP	45
β) Détermination du bruit de fond	46
K) METHODOLOGIE DES ANALYSES STATISTIQUES.....	47
IV) RESULTATS	48
A) EVALUATION THERAPEUTIQUE	48
1) Evaluation thérapeutique intermédiaire	48
2) Evaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement.....	49
3) Evaluation de la survie globale	49
a) Evaluation de la survie globale pour la population totale	49
b) Evaluation de la survie globale suivant le type histologique : LH versus LNH.....	50
4) Evaluation de la survie sans récurrence	51
a) Evaluation de la survie sans récurrence pour la population globale.....	51
b) Evaluation de la survie sans récurrence selon le type histologique (LH vs LNH)	51
B) EVALUATION DE LA FIXATION DE ^{99m}Tc -MIBI	52
1) Evaluation qualitative de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI.....	52
a) Evaluation thérapeutique intermédiaire	52
1) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation intermédiaire pour la population globale	52
2) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour les LH	53
3) Evaluation qualitative comparée à l'évaluation intermédiaire pour les LNH	53
b) Evaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement.....	54
1) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne traitement pour la population globale.....	54
2) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour les LH.....	54
3) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour les LNH.....	55
c) Evaluation de la survie globale	55
1) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie globale de la population totale	55
2) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie globale des LH.....	56
3) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie globale des LNH.....	56
d) Evaluation de la survie sans récurrence.....	57
1) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie sans récurrence de la population totale	57
1) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie sans récurrence des LH	57
2) Evaluation <i>qualitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie sans récurrence des LNH	58
2) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI.....	58
a) Evaluation thérapeutique intermédiaire	58
1) Evaluation <i>quantitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour la population globale.....	58
2) Evaluation <i>quantitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour les LH	59
3) Evaluation <i>quantitative</i> de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour les LNH.....	60

4) Comparaison des aires sous les courbes ROC	60
b) Evaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement.....	61
1) Evaluation <i>quantitative</i> de la fixation du ^{99m} Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour la population globale	61
2) Evaluation <i>quantitative</i> de la fixation du ^{99m} Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour les LH et les LNH	61
V) DISCUSSION	62
1) POPULATION ETUDIEE	62
2) TRACEUR UTILISE : ^{99m} Tc-MIBI	62
3) DELAI ENTRE INJECTION ET ACQUISITION	63
4) TECHNIQUE TOMOSCINTIGRAPHIQUE.....	63
5) RECALAGE ET FUSION DES IMAGES TEP-TEMP	64
6) CHOIX DES LESIONS LYMPHOMATEUSES ETUDIEES	65
7) DETERMINATION DU BRUIT DE FOND	66
8) RESULTATS OBTENUS	66
9) IMPACT DES DIFFERENTES MODALITES DE TRAITEMENT	68
10) ETUDES DE LA CHIMIORESISTANCE DES TUMEURS NON-HEMATOLOGIQUES	69
11) PERSPECTIVES	69
V) CONCLUSION	71
DOCUMENTS ANNEXES.....	73
GLOSSAIRE	92
BIBLIOGRAPHIE.....	94

Introduction

Les lymphomes de Hodgkin (LH) et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) représentent respectivement 0,5% et 4 % des cancers incidents (1,2). Ces 25 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces lymphopathies permettant une amélioration sensible des taux de rémission complète, de survie globale et de survie sans récurrence. Malgré tout, l'efficacité de la chimiothérapie est imprévisible avant tout traitement.

La chimiorésistance (intrinsèque ou acquise) est la principale cause d'échec thérapeutique concernant les lymphomes. Aucune exploration d'imagerie ne permet à l'heure actuelle de prédire la résistance à la chimiothérapie. Pour les lymphomes, le phénotype MDR (Multi Drug Resistance) ou résistance pléiotropique repose sur divers mécanismes cellulaires. La surexpression des protéines Pgp170 (3) et de MRP1(4), protéines d'efflux, serait toutefois un des mécanismes de résistance prépondérants (5).

L'étude de la fixation cellulaire du ^{99m}Tc -MIBI (substrat de Pgp170 et MRD 1), témoin de l'activité des protéines d'efflux, pourrait aider à prédire la réponse à la chimiothérapie. La fixation tumorale de ^{99m}Tc -MIBI serait, de part le mécanisme d'efflux, inversement corrélé à l'expression de Pgp dans les tumeurs chimiorésistantes (6-8). Les études publiées sur des petites séries dans le domaine des lymphopathies (9-11) vont plutôt dans le sens d'une corrélation entre la fixation de ^{99m}Tc -MIBI et la prédiction de la chimio-sensibilité, sans qu'aucune ne puisse mettre en évidence de corrélation entre fixation et survie sans récurrence ou survie globale.

Notre travail a eu pour objet une évaluation tomographique par émission monophotonique (TEMP) réalisée après injection de ^{99m}Tc -MIBI lors du bilan d'extension initial, avant tout traitement concernant 80 patients atteints de novo par des LH ou des LNH. Les protocoles de suivi et de traitement sont restés inchangés par rapport aux standards thérapeutiques.

L'objectif de notre étude a été de rechercher une corrélation entre la fixation de ^{99m}Tc -MIBI et la réponse thérapeutique intermédiaire, de fin de première ligne de traitement, ainsi que la survie globale et la survie sans récurrence.

I) Les lymphomes

Les hémopathies lymphoïdes sont des proliférations malignes développées à partir de précurseurs cellulaires présents dans les organes lymphoïdes primaires (lymphoblastes B ou T, d'origine médullaire ou thymique), ou de précurseurs plus matures essentiellement extra-médullaires, présents dans les organes lymphoïdes secondaires (lymphocytes B et T).

Le terme de lymphome désigne essentiellement les entités anatomo-cliniques de développement extra-médullaire tumorales, excluant d'une part, les leucémies lymphoïdes aiguës et chroniques, d'autre part, les proliférations plasmocytaires ou myélomes. Nous pouvons distinguer les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes non-hodgkiniens.

A) Les lymphomes de Hodgkin

1) Epidémiologie

Les lymphomes de Hodgkin représentent 10 à 15% des lymphomes soit 0,5% des cancers incidents (2). Il a été mis en évidence environ 1500 nouveaux cas par an (soit 2 à 3 cas pour 100 000 habitants par an). Il existe deux pics d'incidence, le premier avant 30 ans, le second après 50 ans (12). Les causes de la maladie sont mal connues (13).

2) Circonstances de découverte

Le mode de révélation le plus fréquent est l'apparition d'adénopathies cervicales ou sus-claviculaires, non douloureuses et non inflammatoires. Les symptômes systémiques à type de fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes, appelés « symptomatologie B » concernent environ 1/3 des patients. Un prurit cutané est classique et précède parfois de plusieurs semaines la date du diagnostic. Des signes compressifs peuvent apparaître secondairement à des adénomégalies profondes pouvant se manifester par exemple par des symptômes pulmonaires à type de toux sèche, voire de dyspnée en cas d'adénomégalies médiastinales compressives (toutefois rares dans le LH).

3) Diagnostic et classification

Le diagnostic de LH est histologique et repose sur une biopsie ganglionnaire.

a) Entités anatomo-pathologiques

Le LH est une prolifération maligne B ganglionnaire qui se distingue de celles des autres lymphomes par la présence de cellules tumorales caractéristiques appelées cellules de Reed-Sternberg. Ces cellules géantes basophiles à noyaux polylobés et multinucléolés se développent au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe. Nous pouvons distinguer plusieurs variantes cytologiques de lymphomes de Hodgkin selon l'architecture ganglionnaire et le type d'infiltrat réactionnel :

- forme classique scléro-nodulaire, la plus fréquente (60 à 80%),
- forme à cellularité mixte (20 à 30%),
- forme dite riche en lymphocytes (inférieure à 5%),
- forme dite à déplétion lymphocytaire (inférieure à 1%).

b) Classification de Ann Arbor modifiée

La classification d'Ann Arbor modifiée (14,15) définit quatre stades différents selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, leur localisation par rapport au diaphragme et selon la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaire. Le stade est complété par l'apposition de signes de définition clinico-biologique correspondant à la présence (ou non) de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté ou d'un syndrome inflammatoire.

Tableau 1: classification d'Ann Arbor modifiée (14,15)

Stades d'extension de la maladie	Sigles de la classification clinico-biologique	
<u>Stade I</u> Un territoire ganglionnaire atteint	a	Absence de signes généraux
<u>Stade II</u> Au moins deux territoires ganglionnaires atteints situés du même côté du diaphragme	A	Présence d'au moins un des signes généraux
	b	Absence de syndrome inflammatoire
<u>Stade III</u> Au moins deux territoires ganglionnaires atteints, situés de part et d'autre du diaphragme	B	Présence d'un syndrome inflammatoire
	E	Présence d'une masse bulky
<u>Stade IV</u> Atteinte médullaire ou viscérale	X	Présence d'une atteinte viscérale de contiguïté.

c) Classifications pronostiques

Nous pouvons distinguer les formes dites localisées (stades I et II d'Ann Arbor) et les formes disséminées ou étendues (stades III et IV). Au sein de chacune de ces deux formes ont été définis différents sous groupes de patients permettant d'affiner le pronostic. En effet, pour les formes localisées, le score de l'EORTC (16) (European Organization for Research and Treatment of Cancer) permet à partir de cinq items de déterminer deux sous groupes pronostiques : favorable et défavorable (document annexe 1). Parallèlement, pour les formes étendues, l'IPS (17) (International Prognosis Score), permet à partir de sept items de définir deux sous groupes pronostiques : favorable et défavorable (document annexe 2).

4) Traitements

La prise en charge des LH a connu de nombreux changements, permettant d'obtenir une rémission complète dans 75 à 80% des cas tous stades confondus et dans plus de 90 % des formes localisées (18). Initialement le traitement consistait en une radiothérapie exclusive (lymphoïde totale ou subtotale). Actuellement le traitement consiste en une chimiothérapie parfois suivie d'une irradiation pour les lymphomes localisés ou en rechute.

Pour les stades localisés (stades I et II de Ann Arbor), le traitement comprend actuellement en une chimiothérapie d'induction de type ABVD (Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine) éventuellement suivi d'une radiothérapie de consolidation de type IFRT (Involved Field Radio-Therapy).

Pour les stades étendus (stades III et IV de la classification d'Ann Arbor), le traitement consiste en une chimiothérapie de type ABVD ou une chimiothérapie par BEACOPP escaladé (Bleomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin/Vincristine, Procarbazine, Prednisone).

La place de la radiothérapie dans les stades étendus est limitée ; cette option est discutable dans les cas suivants :

- masse initiale bulky (persistante après la première ligne de chimiothérapie),
- présence d'un résidu ganglionnaire supérieur à 15 mm sur le scanner X après la première ligne de chimiothérapie mais avec une TEP normale (une IFRT est proposée sur le résidu ganglionnaire),

- réponse incomplète à l'issue de la première ligne de chimiothérapie (dans ce cas, la radiothérapie n'est qu'une option à mettre en balance avec une stratégie de rattrapage comprenant une induction par chimiothérapie de haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches).

La place des thérapies ciblées reste à définir. De nombreux nouveaux médicaments sont actuellement en cours d'étude (phases II et III) dans les LH : il s'agit entre autres d'anticorps monoclonaux anti-CD30 (19) ou de médicaments inhibiteurs des histones déacétylases (20).

Malgré l'amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale par rapport aux traitements historiques, une surmortalité des patients en rémission complète est constatée, non liée au LH en lui-même mais aux traitements réalisés. Afin de limiter la morbidité liée aux traitements, une politique de désescalade thérapeutique s'instaure depuis quelques années, se basant sur plusieurs nouvelles approches de traitement.

Des protocoles sont en cours d'évaluation :

- une personnalisation de la stratégie thérapeutique avec un traitement adapté en fonction de la réponse du lymphome à la chimiothérapie d'induction (Intérêt croissant de la TEP au ¹⁸FDG dans l'évaluation précoce et de fin de traitement des lymphomes) (21,22),
- une diminution des doses de rayonnements délivrés pour les LH de pronostic favorable (23,24),
- une diminution des volumes traités grâce au concept de la radiothérapie de type INRT (Involved Nodal Radiotherapy) centrée non plus sur l'aire ganglionnaire initialement envahie dans son ensemble, mais sur les seules masses ganglionnaires initialement pathologiques, ce qui permet de mieux définir le volume à traiter et la meilleure balistique possible (25-27),
- une diminution du volume de tissu sain irradié par l'utilisation des nouvelles techniques de radiothérapie incluant des modulations d'intensité ou une synchronisation à la respiration (28).

B) Les Lymphomes Non-Hodgkiniens

Les Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) représentent un groupe hétérogène de pathologies comportant plusieurs entités qui possèdent une épidémiologie, un suivi évolutif et un pronostic qui leur sont propres.

1) Epidémiologie

Avec environ 10 000 nouveaux cas par an, soit 15 à 20 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants, les LNH représentent 3 à 4 % des cancers incidents (1). L'incidence augmente de 5% par an environ sans cause évidente depuis les années 1970. Elle croît également avec l'âge (en moyenne 65 ans lors du diagnostic), même si certains types de LNH se rencontrent chez le sujet jeune. Les causes exactes de la maladie sont le plus souvent inconnues. Nous trouvons toutefois des facteurs de risques non spécifiques :

- l'exposition aux produits chimiques : certains solvants, benzène, herbicides...
- l'exposition aux radiations ionisantes,
- les maladies dys-immunitaires (syndrome de Gougerot Sjögren, thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde...),
- certaines infections (*Helicobacter pylori*, *campylobacter jejuni*...),
- l'immunodépression acquise (post transplantation...) ou d'origine virale (VIH...),

2) Circonstances de découverte

Les lésions lymphomateuses peuvent atteindre n'importe quel organe ou tissu, les tableaux cliniques sont donc variables. Il existe néanmoins une symptomatologie pouvant faire évoquer le diagnostic. Il s'agit :

- d'une polyadénopathie ferme, non douloureuse, non inflammatoire, non satellite d'une porte d'entrée infectieuse, évoluant depuis plusieurs semaines,
- de la présence de symptomatologie B : fièvre modérée persistante, sueurs nocturnes, perte de poids,
- de la présence d'un syndrome compressif lié à une masse ganglionnaire profonde,

- d'une insuffisance médullaire avec cytopénie,
- d'une atteinte extra-ganglionnaire symptomatique.

Les signes cliniques étant inconstants et peu spécifiques, le diagnostic de LNH repose sur une analyse histologique et immuno-phénotypique (biopsie ganglionnaire et/ou une biopsie tissulaire). Un fragment congelé est adressé au laboratoire de biologie moléculaire, un fragment frais au laboratoire de cytogénétique et un fragment est mis en culture.

3) Classifications et diagnostic

En 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S. ou W.H.O. pour World Health Organisation), a rendu compte d'un consensus concernant la classification des hémopathies malignes dont font partie les lymphomes (29), notamment en fonction de l'immunophénotype, des anomalies génétiques et des caractéristiques cliniques. Cette classification a bénéficié de mises à jour dont la dernière est celle de 2008 (30) (document annexe 3).

a) Entités anatomo-pathologiques

Au cours des quarante dernières années, la classification des LNH a été fréquemment remaniée (classification de REAL : Revised European and American Lymphoma, classification de KIEL ...) pour tenter de regrouper les différentes entités. La classification en vigueur actuellement est la classification de l'O.M.S, qui regroupe les lymphomes selon des critères cytologiques (petites et grandes cellules), histologiques (nodulaires ou diffus), immunophénotypiques selon les marqueurs CD (*Cluster de Différenciation*), cytogénétiques et moléculaires.

Sur le plan pratique, nous pouvons distinguer :

- les LNH B (85%) et les LNH T (15%),
- les lymphomes agressifs et les lymphomes indolents.

Les lymphomes T sont tous considérés comme agressifs (sauf les lymphomes T cutanés).

Les lymphomes B sont classés en deux familles : agressifs (ou de haut grade de malignité) et indolents (ou de bas grade de malignité).

b) Classification de Ann Arbor modifiée

Comme pour les LH, quatre stades sont définis selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, ainsi que par la présence ou non d'atteintes extra-ganglionnaires d'origine hémotogène. Le stade est complété par l'apposition de sigles correspondant à la présence (ou l'absence) de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté ou d'un syndrome inflammatoire.

c) Classifications pronostiques

Des facteurs pronostiques ont été individualisés afin d'affiner le pronostic individuel des LNH, dans le but d'appliquer le traitement le plus adapté à chaque situation oncologique. Ainsi nous trouvons pour les LNH agressifs l'IPI (31) (International Prognostic Index) avec sa version ajustée selon l'âge (aaIPI), sa variante révisée pour les lymphomes B (IPI révisé) (document annexe 4), et le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) pour les lymphomes folliculaires (documents annexe 5). Les lymphomes du manteau possèdent également un facteur pronostic : le MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index).

4) Traitements

Comme pour les LH, la chimiothérapie est un pilier du traitement qui peut être complétée par une radiothérapie. Les facteurs pronostiques sont importants afin de classer les patients dans des groupes pronostiques dits favorables ou défavorables et d'ajuster au mieux les traitements suivant le degré d'agressivité de l'hémopathie.

La perspective de guérison est importante pour les lymphomes de formes agressives, alors que paradoxalement, les formes indolentes ne sont pas réellement curables, même si spontanément, ou sous l'effet de traitements, leur évolution peut être longue et asymptomatique.

Dans les formes localisées de lymphome B diffus à grandes cellules, chez les patients de moins de 60 ans avec une maladie de pronostic favorable, une des options de traitement correspond à l'association d'une immuno-chimiothérapie et de radiothérapie. En effet, après un traitement d'induction par immuno-chimiothérapie de type R-CHOP (Rituximab-

Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone) peut être réalisé un traitement de consolidation par radiothérapie centrée sur les aires ganglionnaires initialement atteintes.

Le rituximab (32) est composé d'anticorps chimériques monoclonaux anti-CD 20, il possède un effet toxique direct sur les cellules exprimant le CD20 (cellules de la lignée B).

Dans les formes étendues ou de mauvais pronostic de lymphome B diffus à grandes cellules, le traitement standard actuel repose sur une immuno-chimiothérapie seule mais associée à une prophylaxie méningée (injections intra-thécales de méthotrexate).

Dans les formes extra ganglionnaires localisées de lymphome B à grandes cellules (DCLB) (formes testiculaires, mammaires, médiastinales, ORL), le traitement standard repose sur une immuno-chimiothérapie (R-CHOP), suivie d'une radiothérapie centrée sur l'atteinte initiale. Il est à noter que pour les formes testiculaires, mammaires et ORL, la réalisation d'une irradiation prophylactique cérébro-méningée jusqu'à hauteur de la deuxième vertèbre cervicale est à discuter.

Dans les formes localisées de lymphomes folliculaires (rares, moins de 15% des cas), à condition d'avoir un FLIPI de faible risque, une radiothérapie exclusive centrée sur les aires ganglionnaires initialement atteintes reste le standard thérapeutique.

Dans les formes étendues et/ou de mauvais pronostic de lymphomes folliculaires, il n'y a pas de prise en charge ni de décision standard, de multiples facteurs concourant à la décision thérapeutique. Si un traitement est décidé, il repose sur une chimiothérapie exclusive.

C) Imagerie des lymphomes

1) Exploration tomodensitométrique (TDM)

Le bilan initial de tout syndrome lympho-prolifératif comprend habituellement un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé qui demeure l'exploration de référence (33). Cet examen définit le stade clinique et identifie les cibles thérapeutiques (34). L'injection de produit de contraste iodé permet de mieux caractériser certaines lésions nodulaires suspectes, en particulier au niveau du parenchyme hépatique et splénique. Cette modalité d'examen permet de mesurer l'augmentation de taille

des ganglions lymphatiques, des organes ou des masses tumorales. Ses principales limites sont sa moindre sensibilité en cas de maladie extra nodale, sur les ganglions lymphatiques de taille inchangée, ainsi que son incapacité à différencier l'inflammation de l'infiltration tumorale dans les ganglions lymphatiques de taille pathologique (35). La sensibilité de l'exploration TDM est de 81% pour une spécificité de 93% (36).

Les critères d'évaluation TDM ont été publiés en 1999 par l'International Working Group (IWG) et sont morphologiques (37). La masse tumorale est représentée par la somme des mesures bidimensionnelles des lésions cibles définies lors du bilan initial (produit des deux plus grands diamètres perpendiculaires sur une même coupe). Ces critères trouvent rapidement leurs limites, compte tenu de la fréquence des masses résiduelles dans les lymphomes traités, en particulier au cours des lymphomes de bas grade de croissance lente (ex : lymphomes folliculaires) qui présentent de multiples ganglions résiduels à la limite de la significativité (15mm).

2) Exploration par TEP-TDM

Le nombre de publications concernant l'utilité de la TEP au ^{18}F FDG pour l'évaluation des lymphomes est en constante augmentation ces dernières années (38). De récents travaux montrent que la TEP-TDM modifie la stratégie thérapeutique par rapport à la TDM seule chez un patient sur trois en cas de LH et chez un sur quatre en cas de LNH (39).

La TEP-TDM apporte des informations pour l'évaluation des localisations ganglionnaires infra-centimétriques, des atteintes hépatiques et spléniques et permet de détecter des localisations osseuses focalisées, ce qui est utile pour orienter la biopsie ostéomédullaire.

Les performances de la TEP-TDM sont variables selon les types histologiques considérés et influencées par la localisation des lésions (36,40-43).

Les LH, les LNH de haut grade de type B, et les LNH de type folliculaire fixent le ^{18}F FDG de façon quasi constante (43). La fixation du ^{18}F FDG est en revanche inconstante pour les LNH de haut grade de type T et pour tous les LNH indolents autres que le lymphome folliculaire. En cas de sous type histologique de LNH pour lequel la fixation du ^{18}F FDG est inconstante, un examen initial avant tout traitement est indispensable pour le suivi de la maladie.

Cette technique a pris une place importante dans la pratique courante en hématologie. Chaque fois que possible, la réalisation d'un examen TEP/TDM au ^{18}F FDG avant tout traitement est

utile pour deux raisons : s'assurer que les lésions tumorales fixent le ^{18}F FDG et faciliter l'évaluation de la réponse thérapeutique.

En 2007, un sous-comité du Projet d'Harmonisation International (IHP) a élaboré des recommandations pour l'utilisation de la TEP-TDM au ^{18}F FDG dans l'évaluation des lymphomes, basées sur la littérature et sur une expertise collective de ses membres. Ainsi, les critères d'évaluation des lymphomes publiés en 1999, ont été révisés en 2007 (critères de Cheson) incluant la TEP/TDM au ^{18}F FDG (44) (Document annexe 6).

En 2006, les travaux de La fougère *et al.* (45) ont montré une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% de la TEP/TDM dans la stadification des lymphomes. Ces résultats sont supérieurs à ceux de la TDM utilisée seule. Les travaux de Hernandez-Vigil *et al.* (46) et Rodriguez *et al.* (47) vont plus loin et ont démontré une excellente concordance (K=92%) entre la TEP/TDM utilisant une TDM à faible dose et la TDM avec produit de contraste intraveineux. Ils ont conclu que la TEP/TDM pourrait remplacer la TDM avec injection de produit de contraste dans la stadification initiale ou la restadification des récurrences de lymphomes.

En revanche, la plupart des travaux publiés montrent l'absence de supériorité de la TDM avec injection de produit de contraste par rapport à la TEP-TDM sans contraste dans les maladies de Hodgkin et les lymphomes diffus à grande cellules B (39; 48,49). Il est néanmoins recommandé d'associer une TDM diagnostique (dose optimale, contraste intraveineux en phase portale) à la TEP (50).

3) Autres explorations

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), réservée actuellement aux localisations osseuses et neurologiques, présente une nette supériorité par rapport au scanner pour la détection des lésions (51). Cette modalité d'imagerie n'est pas systématique dans le bilan d'extension. Ses principales limites sont un champ d'exploration restreint et les contraintes liées aux champs magnétiques interdisant l'examen pour certains patients (pace maker, corps étranger ...).

La scintigraphie au Gallium (Ga-67) n'a plus aucune place dans l'évaluation des lymphomes et a été supplantée par la TEP au ^{18}F FDG (52).

II) Protéines d'efflux et imagerie fonctionnelle

A) Introduction

Les lymphomes peuvent présenter d'emblée une résistance à la chimiothérapie indépendamment de leur extension initiale. L'échec du traitement est le plus souvent corrélé à une réponse incomplète ou à l'absence de réponse à la chimiothérapie consécutive à une chimiorésistance primaire (intrinsèque) ou acquise. La résistance des cellules tumorales à différentes classes de médicaments non homologues, dont les anthracyclines, les taxanes ou les épipodophyllotoxines, est décrite comme une « Multi Drug Résistance » (53).

B) Résistance pléiotropique et phénotype MDR

La notion de résistance pléiotropique ou MDR (Multi Drug Resistance) est née des travaux de Biedler et Rieh (1970) qui ont mis en évidence la faculté des cellules tumorales à présenter une résistance à différents agents toxiques possédant des structures et des mécanismes d'action différents (54).

Le phénotype MDR permet de diminuer les effets des xénobiotiques (substance chimique étrangère à l'organisme et possédant des propriétés toxiques) par différents mécanismes.

Les principaux sont :

- une modification du métabolisme des xénobiotiques (ex: augmentation du métabolisme du glutathion),
- une augmentation des activités de réparation de l'ADN,
- une modification de l'expression de certains gènes (ex: pro-apoptotiques),
- une redistribution et une séquestration de médicaments dans les cellules (ex : différences de concentration en xénobiotiques entre le cytosol, le noyau et les vésicules intracellulaires),
- une augmentation du transport actif transmembranaire (via des protéines d'efflux).

Le phénotype MDR fait intervenir divers mécanismes qui peuvent agir simultanément.

Le phénomène d'efflux serait toutefois prépondérant dans le mécanisme de résistance pléiotropique et impliquerait la superfamille des transporteurs ABC.

C) Transporteurs de type ABC impliqués dans le phénotype MDR

Les protéines transmembranaires à l'origine du phénotype MDR appartiennent à la superfamille des protéines de transport ABC (ATP-Binding Cassette) (55). Ces protéines sont rencontrées de façon ubiquitaire. Elles sont impliquées dans des flux de substances biologiques variées (peptides, hormones, ions, sucres, lipides...) et de substances toxiques (métaux lourds, médicaments...). Elles représentent la première ligne de « défense » physiologique pour préserver l'homéostasie et lutter contre les xénobiotiques ou des métabolites endogènes. Les substrats hydrophobes interagissent avec ces protéines permettant leur transport actif ATP-dépendant.

Trois pompes d'efflux appartenant à la superfamille des transporteurs ABC sont impliquées dans les phénomènes de chimiorésistance lorsqu'elles sont surexprimées : la glycoprotéine P (Pgp) identifiée en 1976 (56), la MRP (Multidrug Resistance associated Protein) identifiée en 1992 (57) et la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) (58-61) identifiée en 1998.

Dans notre étude ne seront développés que les transporteurs Pgp et MRP. Les protéines BCRP n'ont pas été mises en évidence dans les cellules de lymphome et ne permettent pas le transport actif du traceur utilisé (^{99m}Tc -MIBI).

1) La glycoprotéine P (Pgp)

L'expression de la Pgp est variable selon les organes. Son expression est particulièrement marquée de façon physiologique dans des tissus tels que les glandes surrénales (rôle de sécrétion de stéroïdes endogènes), les reins, le placenta (rôle de protection du fœtus), le foie, l'intestin grêle et le colon, la barrière hémato-encéphalique et la barrière testiculaire.

La famille des gènes MDR codant pour les Pgp est subdivisée en trois classes différentes.

- Les classes 1 et 2 dont fait partie le gène MDR1 humain, codent pour des protéines Pgp impliquées dans le transport des cytostatiques (62). L'expression du gène MDR1 code pour la glycoprotéine P (170 KDa) ou Pgp-170 (63).
- La classe 3 dont fait partie le gène MDR 2 humain inclut les gènes non impliqués dans le transport des cytostatiques (64).

a) Structure de la Pgp

La Pgp est une protéine de 1280 acides aminés constituée de deux domaines hydrophobes MSD1 (Membrane Spanning Domain 1) et MSD2, qui comptent chacun six hélices α correspondant aux segments transmembranaires. Les domaines hydrophiles intracellulaires NBD1 (Nucléotide Binding Domain 1) et NBD2 incluent les deux séquences consensus de liaison à l'ATP.

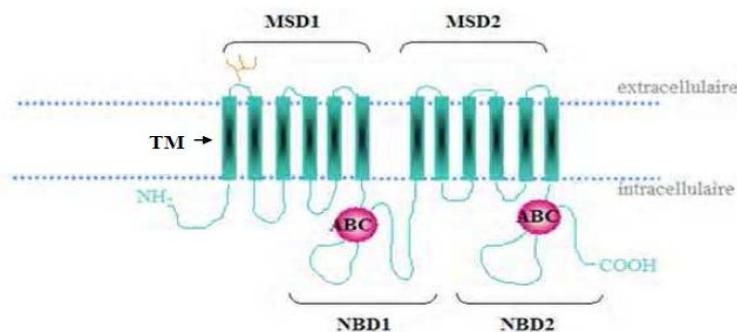


Figure 1 : Représentation de la protéine Pgp 170, d'après Sharom *et al.*(3)

b) Substrats de la Pgp

L'une des caractéristiques de la Pgp est sa grande variété de substrats tant du point de vue de leur structure chimique, de leur masse moléculaire que de leur mécanisme d'action pharmacologique. Du fait de sa localisation transmembranaire, ces substrats sont des molécules à caractère hydrophobe de masse moléculaire variable allant de 250 Dalton (Da) (cimétidine) à 1 202 Da (cyclosporine A).

Ferte *et al.* (44) ont mis en évidence cinq grandes classes chimiques de molécules transportées par la protéine Pgp :

- les bases faiblement lipophiles (ex : Doxorubicine)
- les cations lipophiles (ex : ^{99m}Tc -MIBI)
- les composés neutres polycycliques (ex : Aldostérone)

- les molécules amphiphiles (molécules qui possèdent à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe)
- les peptides hydrophobes (ex : Valinomycine).

Les molécules de chimiothérapie transportées par la glycoprotéine P comportent :

- les vinca alcaloïdes (vinblastine et vincristine)
- les anthracyclines (doxorubicine et daunorubicine)
- les taxanes (paclitaxel et docetaxel)
- les épipodophyllotoxines (etoposide et téniposide)
- les camptothécines (topotécan)
- les anthracènes (bisantrène et mitoxantrone).
- les corticoïdes

Plusieurs substrats jouent un rôle modulateur (inhibiteur ou inducteur) des Pgp (Annexe 7).

2) La protéine MRP (Multidrug Resistance associated Proteins)

Comme la Pgp, la protéine MRP est exprimée de façon ubiquitaire et physiologique dans différents organes afin d'assurer leur défense contre divers xénobiotiques. Son taux est particulièrement élevé dans certains tissus comme le poumon (65,66) ou le placenta (67). Elle est également trouvée de façon physiologique dans la membrane du réticulum endoplasmique ou de l'appareil de Golgi (65,68). Cette protéine pompe joue un rôle important dans l'inflammation (efflux du leucotriène C4 conjugué au glutathion) le stress oxydant, le métabolisme des xénobiotiques (via le glutathion) et la chimiorésistance (69).

Il existe plusieurs types de protéines MRP possédant différentes fonctions physiologiques selon leur localisation (4). La protéine MRP1 qui permet le transport du ^{99m}Tc-MIBI est aussi la forme la plus fréquemment surexprimée au sein de cellules anormales.

En 1992, Susan Cole et ses collaborateurs ont permis de découvrir le gène de MRP 1 situé sur le chromosome 16 en 16p13.1 (70). La surexpression de cette protéine confère aux cellules un phénotype de résistance pléiotropique (71). Les cellules qui surexpriment la

MRP1, comme celles surexprimant les Pgp, présentent une résistance croisée à plusieurs agents anticancéreux tels que les anthracyclines, les vinca-alcaloïdes et les épipodophyllotoxines (57,72). La surexpression de la protéine MRP1 peut être trouvée de façon spontanée ou induite, dans différentes lignées de cellules cancéreuses, dont les lymphomes (73-75).

Tableau 2: différents types de protéines MRP et leur spécificités (4)

Protein	Transport		Resistance profile	Notable physiological substrates	Physiological functions
	Conjugates	GSH			
MRP1	+	+	Anth, Vinc, Etop, Camp, MTX	LTC4	Ubiquitous GS-X pump; immune responses involving cysteinyl leukotrienes
MRP2	+	+	Anth, Vinc, Etop, Camp, MTX, Plat	Bilirubin glucuronide	Hepatobiliary extrusion of amphipathic anions (Dubin–Johnson syndrome)
MRP3	+	–	Etop, MTX	Glycocholic acid	Basolateral back-up system for hepatocytes?
MRP4	+	+	6-MP, MTX, PMEA	Cyclic nucleotides, DHEAS	?
MRP5	–	+	6-MP, PMEA	Cyclic nucleotides	?
MRP6	+	?	Anth, Etop, Plat	?	Elastic tissue homeostasis (pseudoxanthoma elasticum)
MRP7	+	?	?	?	?
MRP8	?	?	5-FU, ddC, PMEA	Cyclic nucleotides	?
MRP9	?	?	?	?	?

a) Structure de la protéine MRP 1

Les protéines MRP appartiennent à la superfamille des transporteurs membranaires ABC (ABCC1) (76, 77). La structure de MRP1 est similaire à celle de la Pgp (49). La protéine MRP1 est composée de 1531 acides aminés (50) et possède une masse moléculaire de 190kDa.

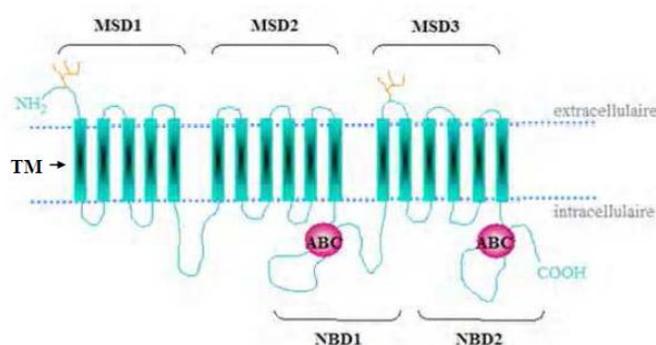


Figure 2 : Représentation de la protéine MRP1, d'après Sharom et al. (3)

Elle présente trois domaines transmembranaires (TM) composés par 17 hélices α transmembranaires. Elle possède un domaine N-terminal glycosylé extracellulaire, contrairement à la Pgp.

b) Substrats de la protéine MRP 1

Le spectre de chimiorésistance dû aux protéines MRP est remarquablement similaire à celui de la Pgp (78, 79). Il existe néanmoins des différences entre la Pgp et la MRP1 concernant les effets inhibiteur ou inducteur des substrats. Par exemple certaines substances telles que le verapamil ou la cyclosporine sont des inhibiteurs de la Pgp, sans action sur la MRP (80). Elles diffèrent parfois par la nature des substrats transportés ; par exemple la protéine MRP1 est capable de transporter des molécules telles que le méthotrexate (59), qui n'est pas transporté par la Pgp. La MRP1 est un transporteur actif des molécules conjuguées au glutathion, permettant une détoxification cellulaire active. Les molécules de chimiothérapie transportées par la MRP 1 sont référencées dans le document annexe 8.

3) Imagerie fonctionnelle des protéines Pgp 170 et MRP 1

a) Le ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile ou ^{99m}Tc -MIBI

Le methoxyisobutylisonitrile ou MIBI marqué au ^{99m}Tc est un traceur non spécifique des cellules tumorales, initialement développé comme traceur de la perfusion myocardique. La captation du ^{99m}Tc -MIBI, cation lipophile, se fait de manière passive selon un gradient de potentiel transmembranaire avec une accumulation stable dans les mitochondries. Le ^{99m}Tc -MIBI n'est pas spécifique de malignité mais de vascularisation, de viabilité, d'activité métabolique et de prolifération cellulaire.

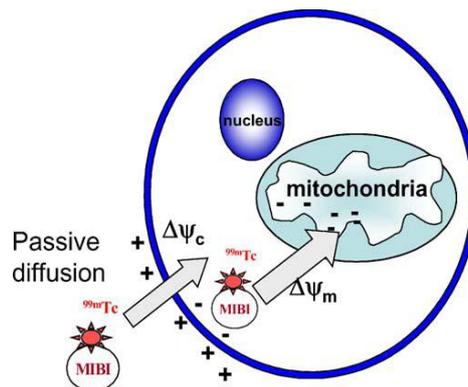


Figure 3 : Transport de ^{99m}Tc -MIBI passif via le gradient de charge électrique membranaire ($\Delta\Psi_c$) et mitochondrial ($\Delta\Psi_m$), d'après Moretti *et al.*(81)

Le ^{99m}Tc -MIBI, bien que non spécifique, a montré son intérêt dans la localisation de différentes atteintes tumorales dont les cancers thyroïdiens ne fixant pas l'iode (82), le diagnostic différentiel entre radionécrose et tumeur cérébrale récidivante (83), les tumeurs

osseuses (84) et les sarcomes (85). Dans le domaine de l'hématologie ; les LH, les LNH, mais également les myélomes sont des lésions fixant le ^{99m}Tc -MIBI.

Seuls l'allaitement et la grossesse représentent des contre-indications à l'administration de ^{99m}Tc -MIBI. Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée ce jour.

^{99m}Tc -MIBI serait un traceur potentiel de chimiorésistance in vivo puisqu'il est un substrat des protéines d'efflux cellulaires Pgp 170 et MRP1 (86,87)

Ce traceur est éliminé après captation cellulaire en présence de protéines d'efflux.

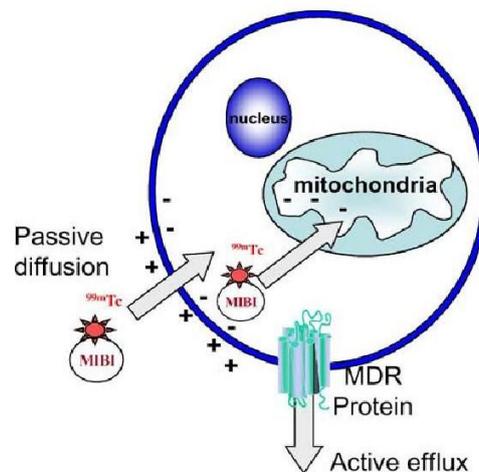


Figure 4: Elimination cellulaire de ^{99m}Tc -MIBI via des protéines d'efflux, d'après Moretti *et al.* (81)

b) Le Technétium 99m

Le Technétium (Tc, Z=43) est un métal de transition artificiel découvert en 1937 par Perrier et Segré (88). Parmi les 41 isotopes actuellement identifiés, tous radioactifs, allant de l'isotope 85 à l'isotope 115, seul l'isotope 99m (métastable) est utilisé en routine clinique. C'est un émetteur γ pur de 140 Kev parfaitement adapté aux gamma-caméras, d'une demi-vie de 6,023 heures. Il est produit par un générateur de Molybdène ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) permettant l'obtention de technétium quotidiennement, pour un coût limité. Le ^{99m}Tc provient de la désintégration du Molybdène 99 radioactif. Il s'isomérise par émission γ pure en ^{99m}Tc , lui-même émetteur β^- ($E \beta\text{-max} = 300\text{Kev}$) de période longue ($2,1 \cdot 10^5$ ans). Le ^{99}Tc est obtenu de façon directe (13%) à partir du Molybdène ou de façon indirecte (87%) par le ^{99m}Tc .

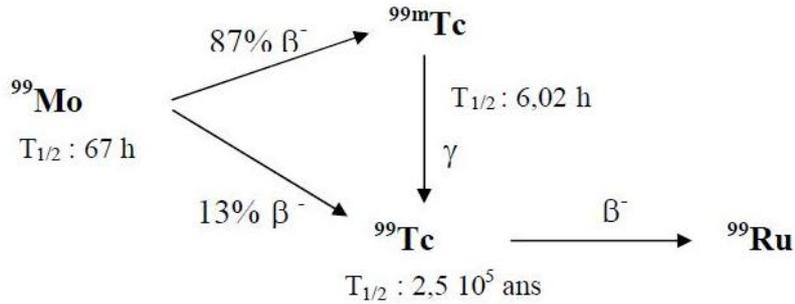


Figure 5: Schéma de désintégration du Technétium

La quantité injectée de ^{99m}Tc est trop faible pour avoir une activité pharmacologique.

c) Dosimétrie

Pour tous les patients, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice diagnostique attendu. La radioactivité administrée doit être telle que l'irradiation qui en découle soit aussi faible que possible selon les principes ALARA (As Low As Reasonably Achievable), en gardant à l'esprit la nécessité d'obtenir le diagnostic requis selon les recommandations du CIPR (89). L'exposition aux radiations ionisantes dans un but médical peut théoriquement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires (effets stochastiques) par lésion de l'ADN. En ce qui concerne les examens de médecine nucléaire, l'expérience montre que la fréquence des effets indésirables est minimale en raison des très faibles activités injectées. Pour la plupart des examens de médecine nucléaire à des fins de diagnostic, la dose de radiation délivrée (DE : dose efficace) est inférieure à 20 mSv (milli Sievert). Les calculs dosimétriques réalisés sur un patient de 70 Kg après injection intraveineuse ^{99m}Tc -MIBI sont présentés en document annexe 9.

d) Facteurs pouvant influencer la fixation du ^{99m}Tc -MIBI

a) Hypoxie, ischémie et nécrose

Le ^{99m}Tc -MIBI possède une extraction tissulaire de premier passage élevée et une rétention par les tissus largement dépendante du flux sanguin aux environs immédiats de la tumeur (81). Il montre un taux de captation très précoce et une clairance sanguine rapide dans la plupart des organes. Son comportement est similaire aux traceurs utilisés pour étudier le flux sanguin. L'hypoxie (90), la vascularisation tumorale anarchique et la nécrose font varier la cinétique de captation du ^{99m}Tc -MIBI (81).

β) La protéine Bcl-2

Le ^{99m}Tc -MIBI s'accumule à plus de 90% dans les mitochondries de façon réversible. Outre leur rôle de production d'énergie, ces organites jouent un rôle central dans la régulation de l'apoptose (91). L'apoptose est un processus hautement contrôlé qui comporte de multiples interactions et étapes moléculaires, toutes strictement régulées. Ce processus mène à une mort cellulaire sélective de manière physiologique. Ce phénomène peut également être induit par différents stimuli comme des radiations ionisantes, des médicaments, des toxines, des privations d'hormones, des anomalies génétiques, ou des facteurs de croissance (92).

La majorité des signaux apoptotiques converge vers les mitochondries pour y déclencher une des étapes cruciales dans le phénomène de mort cellulaire programmée : l'augmentation de la perméabilité membranaire mitochondriale. Ceci entraîne le passage de cytochrome-C (composant protéique essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale) dans le cytoplasme qui participe au déclenchement de l'apoptose (93). Les variations de perméabilité de la membrane mitochondriale sont en grande partie sous le contrôle des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 (pour B-cell lymphoma-2) (94). Ces protéines situées dans la membrane externe de l'enveloppe mitochondriale sont des protéines intégrales. Physiologiquement, elles jouent un rôle dans la prévention de la perméabilisation mitochondriale, empêchant la fuite de cytochrome-C (95,96). Quand des protéines pro-apoptotiques cytoplasmiques nommées Bax ou Bak sont à l'état homo-dimérique, elles forment des pores à la surface mitochondriale permettant le relargage de cytochrome-C, activant la cascade des caspases et provoquant la mort cellulaire.

Il existe naturellement un équilibre entre pro et anti-apoptotiques au niveau des membranes mitochondriales : Bcl-2 s'associe à Bax pour former un hétéro dimère, empêchant la formation de pores de perméation (97, 98). La dimérisation compétitive détermine selon son équilibre la susceptibilité des cellules à basculer vers l'apoptose (99).

Un taux élevé de Bcl-2 va fortement diminuer l'accumulation de ^{99m}Tc -MIBI par un phénomène de perturbation des charges électriques membranaires mitochondriales (100). Un ratio Bcl-2/Bax très supérieur à 1 dans les lésions étudiées en scintigraphies au ^{99m}Tc -MIBI, serait un facteur important de diminution de fixation. De forts niveaux de Bcl-2 ont été trouvés dans une grande diversité de cellules cancéreuses humaines et sont corrélés à une relative résistance aux traitements par chimiothérapie et radiothérapie (101). Aloj *et al.* (102) et Del Vecchio *et al* (103) ont mis en évidence une corrélation significative entre l'absence de

captation de ^{99m}Tc -MIBI et la surexpression de Bcl-2 dans certaines lignées de cellules cancéreuses (cancer du sein).

La surexpression de Bcl-2 participe au phénotype MDR par dérégulation et inhibition de l'apoptose, indépendamment de l'expression de protéines d'efflux (81).

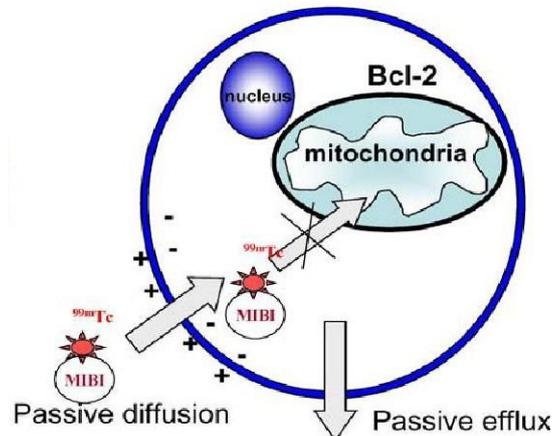


Figure 6: Altération de la perméabilité et du potentiel transmembranaire mitochondrial par surexpression de Bcl-2, d'après Moretti *et al.* (81)

γ) Clairance du ^{99m}Tc -MIBI

Le ^{99m}Tc -MIBI appartient à une famille de radio-pharmaceutiques qui partagent des propriétés de captation et de clairance cellulaires. Ce traceur pénètre dans les cellules par un mécanisme de captation cellulaire passive dépendant du potentiel transmembranaire (diffusion passive) avant d'être accumulé de façon réversible dans les mitochondries (104).

Il existerait une corrélation inverse entre la fixation tumorale usuellement mesurée à des temps tardifs et l'expression de Pgp (7, 105, 106). La captation de ^{99m}Tc -MIBI atteint son maximum 10 minutes environ après injection. Les variations de captation précoce de ^{99m}Tc -MIBI au niveau cellulaire seraient en partie indépendantes de l'expression de protéines d'efflux (107). En revanche, le phénomène d'efflux serait particulièrement évident 2 à 4 heures après injection du radiotraceur (108, 109)

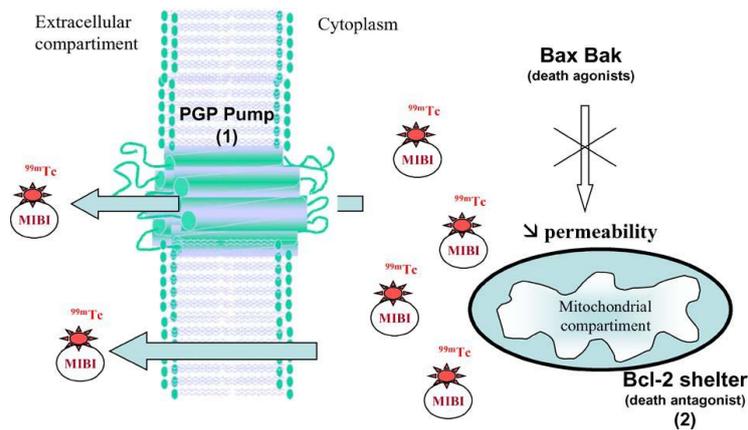


Figure 7 : Le déséquilibre entre protéines pro et anti apoptotiques (Bcl-2 et Bax) influence la fixation de ^{99m}Tc -MIBI, d'après Moretti *et al.* (81).

δ) Polymorphisme des protéines d'efflux

Ces dernières années, un intérêt considérable a été porté au polymorphisme des protéines d'efflux. Ce polymorphisme aurait un effet sur leur fonction donc un retentissement sur l'effet des traitements médicamenteux (110). De nombreux polymorphismes de Pgp et MRP1 ont été identifiés et pourraient jouer un rôle majeur dans les variations interindividuelles de réponses aux traitements. Toutefois, les résultats des études concernant les corrélations entre polymorphismes et niveaux d'expression des protéines d'efflux ou entre polymorphisme et activité fonctionnelle dans différentes lignées de cellules tumorales restent controversés (3).

III) Matériel et méthodes

A) Hypothèses et justification de l'étude

La chimiorésistance (intrinsèque ou acquise) est la principale cause d'échec thérapeutique concernant les lymphomes. Actuellement pour des patients de même pathologie et de même stade clinique initial, l'efficacité de la chimiothérapie est imprévisible avant tout traitement. L'imagerie morphologique par TDM et l'imagerie fonctionnelle par TEP/TDM au ^{18}F FDG permettent de réaliser un bilan d'extension initial, une évaluation de la réponse précoce et une évaluation de fin de traitement. Ces modalités d'examen permettent une évaluation pronostique (111, 112), mais aucune ne peut prédire la résistance à la chimiothérapie.

Pour les lymphomes, le phénotype MDR repose sur divers mécanismes cellulaires. La surexpression des protéines d'efflux, Pgp170 et dans une moindre mesure la MRP1, est toutefois un mécanisme de résistance prépondérant. L'étude de la fixation cellulaire du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (substrat de Pgp et MDR), témoin de l'activité des protéines d'efflux, pourrait aider à prédire la réponse à la chimiothérapie.

L'augmentation de clairance du traceur serait un indicateur de la fonction d'efflux sans toutefois que l'on puisse par l'imagerie seule, déterminer la part fonctionnelle de Pgp (protéines d'efflux prédominante) ou MRP (86, 113, 114). La fixation tumorale de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI être de part le mécanisme d'efflux, inversement corrélée à l'expression de Pgp, dans les tumeurs chimiorésistantes *via* une surexpression de protéines d'efflux (6-8).

Les études publiées sur des petites séries dans le domaine des lymphopathies (9-11) et une étude publiée sur les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNAPC) (115) vont plutôt dans le sens d'une corrélation entre la fixation de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI et la prédiction de la chimio sensibilité.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des études portant sur la corrélation entre fixation de ^{99m}Tc-MIBI et la chimiorésistance

Auteur	Année	N	Type	Technique MIBI	Quantification	Réponse(+)	Réponse(-)
Song (9)	2003	17	LNH	2 temps Clairance Tumorale	T/BDF	91,8±15	65,4±17
Liang (10)	2002	25	LNH & MH	Fixation à 10 min Expression de PGP	T/BDF Immuno- histochimie.	3,3±0,6	1,2±0,1
Ohta (116)	2001	45	LNH	20 min & 2h	Visuel 0-4	Pas de corrélation	
Kao (11)	2001	25	LNH & MH	Fixation à 10 min	T/BDF	3,3±0,6	1,2±0,1
Shih (117)	1998	2	Case report : 1LH et 1 LNH	tomographie	Visuel		
Yüksel (115)	2002	37	CPNAP C	15 min 3h P53 et PGP	T/BDF T/BDF Immuno- histochimie.	3,09±1,14 3,09±1,08 NS	2,24±0,88 2,37±1,06 NS

Pour l'analyse de la survie en fonction de la fixation tumorale de ^{99m}Tc-MIBI, seule l'étude de Yüksel *et al.* (2002) portant sur 37 patients atteints de cancers du poumon non à petites cellules, a clairement montré une corrélation entre la survie et l'intensité de fixation tumorale de ^{99m}Tc-MIBI, avec une valeur seuil de fixation estimée à 3.

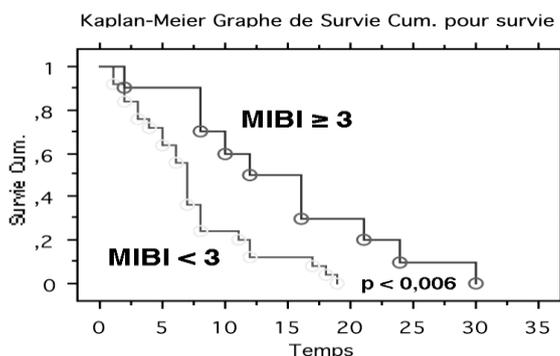


Figure 8 : Courbes de survie globale pour des patients atteints de néoplasie pulmonaire, selon la fixation de ^{99m}Tc-MIBI, d'après Yüksel *et al.* (115)

B) Protocole expérimental

Notre étude prospective monocentrique non randomisée a été réalisée à partir d'un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) régional financé par le CHRU de Limoges. Ce projet a été mené par Monsieur le Professeur Monteil (service de médecine nucléaire) en collaboration avec Madame le Professeur Bordessoule (service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire). L'inclusion des patients a été réalisée entre octobre 2005 et novembre 2008 (numéro d'identification des essais cliniques : NCT0055179).

Notre travail a consisté à réaliser lors du bilan d'extension initial des lymphomes diagnostiqués *de novo*, avant tout traitement, une évaluation de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI par tomoscintigraphie. L'évaluation de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI a été réalisée lors des précédentes études par des acquisitions statiques (10, 11, 115, 116, 118).

Une TEMP (Tomographie par Emission Mono Photonique) a été réalisée après injection de ^{99m}Tc -MIBI et orientée selon la localisation des foyers hypermétaboliques découverts à la TEP- ^{18}F FDG initiale. Il a été réalisé un recalage et une fusion des images TEMP au ^{99m}Tc -MIBI avec les images TEP au ^{18}F FDG, permettant un repérage anatomique des hyperfixations objectivées sur les images TEMP. Une évaluation de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI des lésions lymphomateuses a été réalisée qualitativement (visuel binaire : fixant ou non fixant) puis quantitativement. Le bilan initial d'extension, les traitements et la surveillance des patients n'ont pas été modifiés par rapport aux pratiques habituelles.

C) Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer la valeur prédictive de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI par les lésions lymphomateuses (atteintes ganglionnaires) sur la réponse à la chimiothérapie lors de l'évaluation intermédiaire.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la valeur prédictive de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI sur la réponse thérapeutique en fin de première ligne de traitement, sur la survie sans récurrence et sur la survie globale.

D) Critères d'inclusion et d'exclusion

N'ont été retenus que les patients qui présentaient les critères suivants :

- patients âgés de plus de 18 ans,
- histologie de LH, LNH de haut grade ou LNH folliculaire,
- évaluation initiale et de fin de procédure comportant une TDM et/ou une TEP-TDM au ¹⁸FDG,
- patients traités selon les référentiels thérapeutiques,
- consentement éclairé écrit signé accompagné d'un courrier d'information relatif à cette étude (documents annexes 10a, 10b et 11)

N'ont pas été retenus :

- les patients en rechute,
- les femmes enceintes, ou qui allaitent ou sans contraception efficace,
- les patients sans couverture sociale,
- les malades ayant débuté une corticothérapie à visée anti-tumorale.

Aucun patient n'a exprimé le souhait de sortir de cet essai. Aucun événement indésirable n'a été rapporté.

E) Population étudiée

Initialement, 92 patients ont été inclus dans le protocole expérimental.

Parmi ces patients, 12 ont été exclus de l'analyse, pour différentes raisons :

- 1 patient a été traité par radiothérapie exclusive
- 2 patients ont présenté une TEP/TDM négative post biopsie
- 2 patients ont présenté TEP/TDM positive, mais l'hypermétabolisme était dû à un phénomène inflammatoire ou cicatriciel.
- Pour 2 patients, les images TEP/TDM n'ont pu être traitées suite à un problème d'archivage de données.
- 5 patients ont été considérés en rechute

La population étudiée comportait donc 80 patients, tous atteints *de novo* par des LNH agressifs, des lymphomes folliculaires et des LH. Ces 80 patients (50 hommes, 30 femmes) se répartissent en 46 LNH (57,5%), et 34 LH (42,5%).

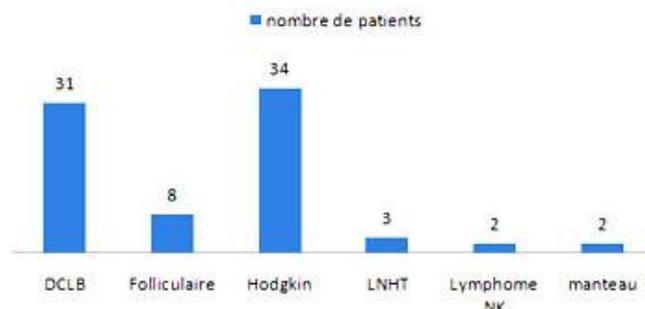


Diagramme 1: Répartition des patients selon le type histologique

Tableau 4: Répartition des patients selon leur sexe, âge et effectif

Variable		Effectif	Age médian	Sexe Ratio
Population totale		80	55 [18-84]	1,66
Sexe	Homme	50	54 [18-82]	
	Femme	30	57 [18-84]	
LNH	Population totale	46	61 [26-84]	1,42
	Homme	27	59 [26-82]	
	Femme	19	66,5 [36-84]	
LH	Population totale	34	40,5 [18-78]	2,09
	Homme	23	46 [18-78]	
	Femme	11	25 [18-67]	

Pour la population totale, la classification d'Ann Arbor se décline de la manière suivante:

- Stade I : 6,2% (n=5)
- Stade II : 43,7% (n=35)
- Stade III : 11,3% (n=9)
- Stade IV : 38,8% (n=31)

Pour les patients atteints de LH selon la classification d'Ann Arbor, nous avons observé :

- Stade I : 6% (n=2)
- Stade II : 70,6% (n=24)
- Stade III : 11,7% (n=4)
- Stade IV : 11,7% (n=4)

Pour les patients atteints de LNH (46 patients), nous avons observé :

- Stade I : 6,5% (n=3)
- Stade II: 23,9% (n=11)
- Stade III : 10,8% (n= 5)
- Stade IV : 58,8% (n= 27)

Parmi les patients atteints de lymphome B à grandes cellules (DCLB), 6 ont présenté un syndrome de Richter.

Tableau 5: Facteurs pronostiques des LH (PSS), DCLB (IPIa) et des lymphomes folliculaires (FLIPI)

Score pronostic	Risque	Effectif	%
LH : PSS	Favorable	14	41,1
	Intermédiaire	16	47
	Défavorable	4	11
DCLB : IPIa	Faible	9	29
	Intermédiaire faible	10	32,2
	Intermédiaire haut	6	19,3
	Haut	6	19,3
Folliculaire : FLIPI	Faible	2	25
	Intermédiaire	5	62,5
	Défavorable	1	12,5

Selon les critères de l'EORTC, les LH de stade I à II ont été répartis en :

- 13 patients dans le groupe pronostique favorable
- 13 patients dans le groupe pronostique défavorable

Selon les critères de l'IPS, les LH de stade III à IV ont été répartis en :

- 3 patients dans le groupe pronostique favorable
- 5 patients dans le groupe pronostique défavorable

Une atteinte médullaire osseuse a été observée pour :

- 4 patients atteints de DCLB,
- 5 patients atteints de lymphome folliculaire,
- 1 patient atteint d'un LH,
- 2 patients atteints d'un lymphome du manteau.

Avant l'évaluation de fin de traitement, certains patients recevaient en plus de la chimiothérapie adaptée au type de lymphome et aux facteurs pronostiques, des traitements complémentaires comprenant :

- *Une radiothérapie* pour 16 patients atteints de LH, 5 cas de DCLB et un patient atteint de lymphome NK.
- *Un traitement par anticorps anti-CD20 (Mabthera)* pour 30 patients atteints de DCLB, tous les patients atteints de lymphome folliculaire et de lymphomes du manteau. L'utilisation des anticorps anti-CD20 a donc été réalisée pour 40 patients atteints de LNH sur les 46 inclus.
- *Une autogreffe* pour 6 patients atteints de DCLB et pour 1 atteint de lymphome du manteau.

F) Bilan d'extension initial et suivi des patients

Initialement, nous avons réalisé avant traitement

- un bilan biologique complet comprenant une évaluation des LDH et de la VS, un bilan hépatique, une biopsie ostéoméduillaire (BOM) et une étude des phases leucémiques par cytométrie de flux,
- une TDM avec injection de produit de contraste iodé,
- une TEP-TDM au ^{18}F FDG,
- une tomoscintigraphie au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI centrée sur les régions concernées par un hypermétabolisme pathologique constaté lors de la TEP-TDM au ^{18}F FDG.

Le suivi consistait en :

A un mois :

- un examen clinique
- une imagerie radiographique standard (radiographie pulmonaire)

A l'évaluation intermédiaire :

- un examen clinique complet
- une imagerie par TDM avec injection de produit de contraste iodé

- une TEP-TDM au ^{18}F FDG

En fin de première ligne de traitement

- TDM avec injection de produit de contraste iodé
- TEP-TDM au ^{18}F FDG.

G) Techniques d'imagerie employées

1) TEP-TDM au ^{18}F FDG

L'examen TEP-TDM (Tomographie par Emission de Positrons, couplée à un examen tomodensitométrie) a été réalisé sur un appareil Biograph 6 (Siemens Médical Solution, Erlangen, Germany). Une injection intraveineuse de ^{18}F FDG a été réalisée 75 minutes avant l'examen, chez des patients à jeun depuis au moins 6 heures et après contrôle de la glycémie (inférieure à 9 mmol/L avant injection). La dose injectée en fonction du poids était de 5,55 MBq/Kg. Les patients en décubitus dorsal ont bénéficié d'une acquisition de la base du crâne jusqu'à la racine des cuisses, bras baissés, avec 6 à 7 positions de lit de 3 à 4 minutes, sans injection de produit de contraste iodé.

Les données ont été reconstruites par algorithme itératif (4 itérations et 8 sous ensembles) complété par un filtre gaussien avec une FWHM (une largeur à mi-hauteur ou résolution) de 5 mm. Une acquisition tomodensitométrie était couplée au TEP permettant une localisation anatomique des anomalies scintigraphiques et une cartographie des densités tissulaires pour la correction d'atténuation. Elle a été réalisée en mode hélicoïdal avec 6 détecteurs donnant des coupes de 3 mm tous les 2 mm d'épaisseur, avec un pitch de 1 mm, pour un voltage de 110 kV et une intensité adaptée au morphotype du patient (Caredose®). Il s'agissait d'une acquisition «basse dose» avec un voltage et une intensité inférieurs aux tomodensitométries diagnostiques permettant une irradiation moindre. Les images corrigées d'atténuation la valeur n ont fait l'objet de l'évaluation du SUV (en anglais Standardised Uptake Value, représentant de fixation normalisée) selon la formule suivante :

$$SUV = \frac{\text{Fixation}(Bq/mL)}{\text{Activité}(Bq)/\text{Volume}(mL)}$$

Le SUV a été calculé en fonction de la concentration tissulaire de l'activité totale injectée et du poids du patient. La valeur maximale du SUV déterminée dans la région d'intérêt correspond au SUVmax.

Le SUV est un index qui correspond à la fixation du traceur sur les lésions considérées, normalisée par la dose injectée et rapportée à la masse du patient. C'est une quantité sans dimension dont l'usage fréquent est dû à la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotraceur se répartissait uniformément dans l'organisme, le SUV serait identique en tout point et égal à 1. Tout écart traduit une répartition différente du traceur dans le volume dans lequel il est distribué. Cette normalisation n'est pas parfaite. Il existe de nombreux biais (mouvements du patient, anomalie de correction d'atténuation, protocole de mesure, temps après injection, taux de glycémie, ...).

La valeur du SUVmax a été mesurée sur des volumes d'intérêt permettant d'individualiser différentes atteintes de territoires ganglionnaires. Selon les valeurs du SUVmax, une segmentation, consistant en une détermination de contours a été réalisée, prenant comme référence 50% de la valeur du SUVmax (la valeur 50% est déterminée de façon empirique, il s'agit de la valeur la plus fréquemment utilisée dans la littérature). Tout pixel dont le contenu est égal ou supérieur à la moitié du SUVmax est retenu et considéré comme hypermétabolique. Il est possible d'évaluer son volume et ses dimensions métaboliques.

2) Tomoscintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI

Une acquisition en mode TEMP a été effectuée 30 minutes après injection de 740 MBq (20mCi) de ^{99m}Tc -MIBI. L'acquisition a été réalisée sur une matrice de 128x 128 pixels, à raison de 20 pas de 60 secondes sur une camera IRIX ou AXIS (gamma-caméra non dotée d'un système de tomographie à rayons X) munie d'un collimateur basse énergie, haute résolution. La reconstruction des images a été faite par rétroprojection filtrée, utilisant un filtre de Butterworth et un filtre rampe. Des coupes transverses, sagittales et coronales ont été effectuées pour l'évaluation qualitative visuelle de la fixation du traceur. La fixation quantitative a été évaluée sur des coupes frontales après fusion aux images TEP. Les lésions ont été analysées par aires ganglionnaires (ex : territoire axillaire droit...), un maximum de 4 aires ganglionnaires pathologiques ont été retenues par patient.

3) Transformation et recalage des images TEP et TEMP

La TEP et la TEMP représentent deux modalités d'imagerie qui possèdent une résolution différente (de l'ordre de 5mm pour la TEP, centimétrique pour la tomoscintigraphie). Les images TEMP n'ont pas une spécificité, une résolution ni un contraste suffisant pour reconnaître avec précision les différentes structures anatomiques et ainsi déterminer les limites des zones lésionnelles. Une mise en correspondance des images 3D TEP et TEMP nécessite un recalage et une transformation afin d'assurer une fusion des images et un gain de spécificité dans la détermination des zones d'intérêt sur l'acquisition TEMP.

a) Recalage

Le recalage d'images peut se définir comme la recherche des transformations spatiales des points d'une image flottante (également nommée image source) basée sur les points physiques correspondants d'une image de référence, pour que les deux images soient dans le même repère. Il s'agit de définir les relations spatiales entre une image A et B pour compenser des variations dues à l'utilisation de modalités d'acquisitions et de conditions d'examen différentes (119). Le recalage utilisé est de type intrinsèque. Les paramètres du recalage sont déterminés analytiquement et de manière automatique par le logiciel MIAPPS® (Siemens Médical Solution, Erlangen, Germany). Le recalage rigide global utilisé consiste à trouver les transformations géométriques qu'il faut appliquer à une image pour qu'elle soit en correspondance avec une autre image. La technique utilisée est la maximisation de vraisemblances.

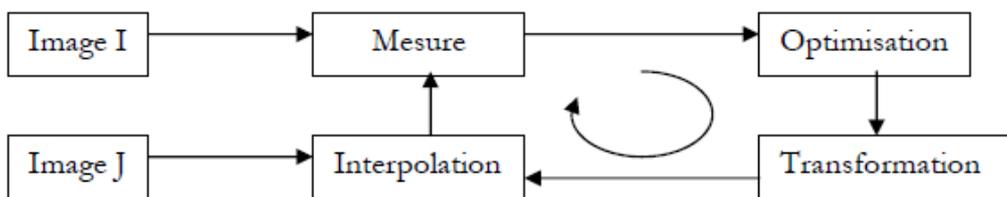


Figure 9: Processus de recalage, d'après Maes *et al.* (120)

b) Transformation

La transformation rigide 3D consiste en une isométrie comprenant une rotation, une translation suivant les 3 axes (x, y, z) et un facteur d'échelle. A tout point $P(x, y, z)$ de l'image, nous avons le point transformé $P'(x', y', z')$ avec l'expression suivante :

$$P' \rightarrow \lambda (R.P + T)$$

Avec λ le facteur d'échelle, R la matrice contenant la rotation et T le vecteur de translation.

c) Problème du positionnement du patient

Le recalage d'images TEP-TDM et TEMP impose certaines précautions quant au positionnement du patient lors des différents examens qui sont réalisés sans contention particulière. Il est impossible de reproduire avec exactitude une position donnée. Les patients ont été positionnés de la même manière (position des bras, des jambes, décubitus dorsal...) sur la table d'examen pour minimiser les déformations et faciliter la recherche de la meilleure transformation par le système de traitement d'image.

La fusion proposée de manière automatique par le logiciel de traitement d'image a été vérifiée par l'opérateur. Tout recalage automatique anormal constaté a été systématiquement corrigé de façon manuelle.

H) Evaluation de la réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse thérapeutique, réalisée à différentes étapes du traitement, a été déterminée sur les critères habituels :

- réponse clinique, taux de LDH et VS
- réponse sur l'imagerie TDM
- réponse sur l'imagerie TEP-TDM au ^{18}FDG

Les critères de jugement ont évolué en fonction du temps de la façon suivante :

- *réponse thérapeutique intermédiaire* a été évaluée selon l'examen clinique, l'imagerie TDM et l'imagerie TEP-TDM au ^{18}FDG ,
- *la réponse clinique en fin de première ligne de chimiothérapie* a été évaluée suivant l'examen clinique, l'imagerie TDM et l'imagerie TEP-TDM au ^{18}FDG ,

- *l'évolution à long terme* a été évaluée d'après la survie globale du patient et la survie sans récurrence.

L'évaluation de la réponse thérapeutique par TEP-TDM à l'issue de l'évaluation intermédiaire et en fin de première ligne de traitement a été basée sur les critères de Cheson établis en 2007 (121).

Selon la symptomatologie clinique, les résultats biologiques, les investigations radiologiques et isotopiques (TEP-TDM), les patients ont été classés en :

- Rémission complète (RC)
- Rémission partielle (RP)
- Stabilité des lésions (SD)
- Progression des lésions (PD)

Afin de réaliser les différentes analyses statistiques, les patients ont été classés en deux groupes suivant leur réponse au traitement :

- **Rémission complète (RC)**, « bons répondeurs », pour les Remissions Complètes (RC)
- **Echec au traitement (Echec)** « mauvais répondeurs » (en cas de Rémission Partielle (RP), Stabilité des lésions (SD) ou Progression des lésions (PD)).

I) Evaluation de la survie sans récurrence et de la survie

globale

Des courbes de survie sans récurrence et de survie globale ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier pour la population totale, puis pour les patients atteints de LH et de LNH. Le temps de base était le délai entre la date de diagnostic et la date d'événements (décès pour la survie globale ; décès ou récurrence pour la survie sans récurrence), ou de censure.

J) Evaluation de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI

a) Evaluation qualitative de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI

Une évaluation qualitative visuelle a été réalisée de façon binaire, les lésions étant classées en fonction de leur fixation sur l'examen TEMP :

- **Non fixant** (tomoscintigraphie négative visuellement)
- **Hyperfixant** (tomoscintigraphie positive visuellement)

Une évaluation de la sensibilité et de la spécificité concernant la fixation du MIBI sur les lésions a été réalisée selon un tableau de contingence.

Figure 10: Méthodologie : tableau de contingence

	Mauvais répondeur (Echec)	Bon répondeur (RC)
Test positif (test anormal/ non fixant)	VP	FP
Test négatif (test normal/fixant)	FN	VN

VP: vrai positif, FP: faux positif, FN: Faux négatif, VN: vrai négatif.

Nous avons déterminé pour ce test :

La sensibilité : c'est la probabilité que le test soit positif si le sujet est mauvais répondeur.

Le calcul se fait de la manière suivante : $VP / VP + FN$.

La spécificité : c'est la probabilité que le test soit négatif si le sujet est bon répondeur.

Le calcul se fait de la manière suivante : $VN / FP + VN$.

Une valeur prédictive positive : c'est la probabilité que le sujet soit mauvais répondeur si le test est positif ($VP / VP + FP$).

Une valeur prédictive négative : c'est la probabilité que le sujet soit bon répondeur si le test est négatif ($VN / VN + FN$).

b) Evaluation quantitative de la fixation de ^{99m}Tc-MIBI

α) Evaluation de la fixation des lésions sur l'acquisition TEMP

Une analyse combinée des reconstructions tridimensionnelles des images TEP et TEMP est réalisée sur console Esoft® avec le programme Syngo® MI Workplace (Siemens Médical Solution, Erlangen, Germany). Les images recalées TEP-TDM / TEMP ont été reconstruites dans le plan frontal avec des coupes de 1,6 mm d'épaisseur. Une délimitation des zones hypermétaboliques a été réalisée (segmentation) par seuillage à 50% du SUVmax

sur les images TEP. Les zones d'intérêt sélectionnées ont été reportées sur les coupes de l'acquisition TEMP, permettant d'obtenir un signal lésionnel (activité détectée par pixel, moyennée dans la zone d'intérêt). Ce signal brut a été normalisé par un bruit de fond, permettant d'obtenir un signal quantifié sans unité. De toutes les lésions présentées par les patients (de 1 à 4 lésions sélectionnées), nous avons utilisé la lésion présentant la fixation normalisée la plus élevée. Seules les atteintes ganglionnaires ont été retenues pour notre étude.

β) Détermination du bruit de fond

En l'absence de quantification absolue, une normalisation des fixations a été réalisée afin de comparer les malades entre eux. Pour cela, plusieurs zones de bruits de fond ont été utilisées lors de l'analyse TEP-TDM puis reportées sur les images TEMP, dans le but de trouver une zone de bruit de fond de référence.

Les zones de bruits de fond considérées étaient :

Le bruit de fond dit «controlatéral» échantillonné en regard du territoire ganglionnaire axillaire (pour les acquisitions TEMP sus-diaphragmatiques) et en territoire ganglionnaire inguinal (acquisition TEMP sous-diaphragmatique), à distance de lésions hypermétaboliques constatées sur les images TEP.

Le bruit de fond «pulmonaire» échantillonné en regard des apex pulmonaires, en zone parenchymateuse saine, objectivée sur l'acquisition scanographique de l'acquisition TEP-TDM.

Le bruit de fond «osseux» (rachis dorsal ou lombaire). Il est à noter que la détermination de ce bruit de fond n'a pas été réalisée en présence d'envahissement médullaire.

Les signaux lésionnels normalisés par différents bruits de fond ont fait l'objet d'une analyse individuelle par courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). Pour chaque courbe ROC, une valeur seuil de signal a été recherchée, permettant d'obtenir un compromis entre sensibilité et spécificité. Une comparaison des aires sous les courbes ROC (comparées deux à deux) lors de l'évaluation intermédiaire a été réalisée afin de tenter de vérifier si un signal normalisé en particulier permettait de discriminer les bons des mauvais répondeurs.

K) Méthodologie des analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel SAS entreprise Guide 4.3 (SAS, CARY, NC, USA). Les variables quantitatives ont été décrites au travers des moyennes et écart type. Les variables qualitatives ont été décrites au travers d'effectifs et pourcentages. Afin de déterminer les qualités diagnostiques de la fixation qualitative du ^{99m}Tc -MIBI (absence de fixation / fixation), la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative ont été calculées et ont été assorties de leur intervalle de confiance à 95%. Pour déterminer la validité de la fixation quantitative du ^{99m}Tc -MIBI (exprimée en activité détectée par pixel) les aires sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été déterminées, assorties de leur intervalle de confiance à 95%. Les courbes ROC ont été comparées 2 à 2 au moyen du test de Hanley et Mc Neil. Le meilleur seuil statistique a été déterminé pour chaque variable de fixation du ^{99m}Tc -MIBI. L'aire sous la courbe ROC était définie comme la probabilité qu'un sujet en échec thérapeutique (considéré comme chimiorésistant) tiré au sort ait un niveau de fixation du ^{99m}Tc -MIBI plus faible qu'un sujet en rémission complète tiré au sort.

Les courbes de survie globale ou de survie sans récurrence ont été calculées avec la méthode de Kaplan Meier et les courbes ont été comparées en utilisant le test du Log Rank ou de Peto-Peto-Wilcoxon (en cas de croisement des courbes). Une p value <0,05 était considérée comme statistiquement significative.

IV) Résultats

A) Evaluation thérapeutique

1) Evaluation thérapeutique intermédiaire

L'évaluation intermédiaire était réalisée après la deuxième cure de chimiothérapie pour les patients atteints de LH. Les patients atteints de lymphomes folliculaires ont bénéficié d'une évaluation intermédiaire après la 4^{ème} cure de chimiothérapie, il en est de même pour les 3 patients atteints de lymphome T, et de lymphome du manteau. Pour les patients atteints de lymphome de type NK, l'évaluation intermédiaire a été réalisée après radiothérapie pour l'un, après une première cure de chimiothérapie pour l'autre, juste avant leur décès.

Les différentes réponses thérapeutiques observées lors de l'évaluation intermédiaire sont consignées dans le tableau suivant :

Tableau 6 : Evaluation thérapeutique constatée lors de l'évaluation intermédiaire

Evaluation intermédiaire	Types de lymphomes	Total
Progression (PD)	2 Lymphomes NK (Natural Killer)	2
Rémission Complète (RC)	20 DCLB 6 Folliculaires 22 LH 2 Lymphomes T 1 Lymphome du manteau	51
Rémission Partielle (RP)	10 DCLB 2 Folliculaires 12 LH	24
Stable (SD)	1 DCLB 1 Lymphome T 1 Lymphome du manteau	3
Total	-	80

2) Evaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement

Des 80 patients initialement inclus dans l'étude, 7 sont décédés avant l'évaluation de fin de première ligne. Deux patients décédés directement de l'évolution du lymphome ont été inclus dans l'analyse statistique et considérés comme étant en « échec ».

Parmi les patients décédés, nous avons dénombré 3 DCLB, 1 LH, 1 LNH, et 2 Lymphomes NK.

Les réponses thérapeutiques observées lors de l'évaluation de fin de première ligne de traitement sont consignées dans le tableau suivant :

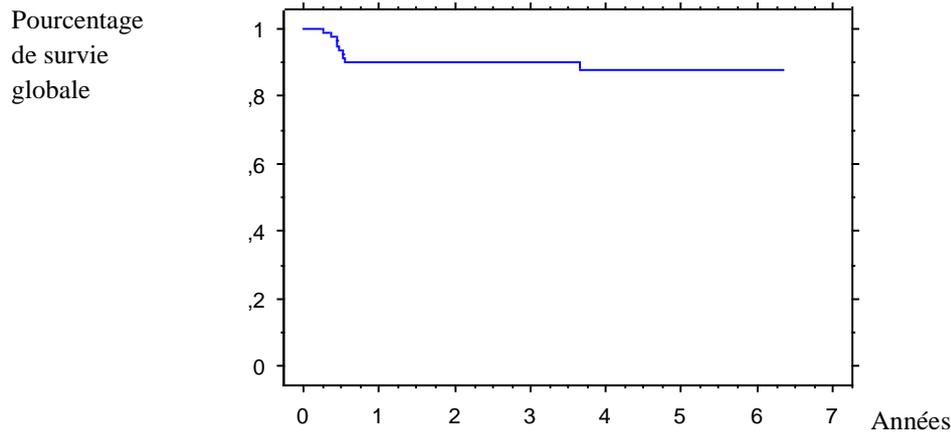
Tableau 7 : Evaluation thérapeutique constatée en fin de première ligne de traitement

Evaluation de fin de première ligne	Types de lymphomes	Total
Progression (PD)	1 DCLB 1 LH	2
Rémission complète (RC)	22 DCLB 6 Folliculaires 32 LH 2 LNH T 1 Lymphome du manteau	63
Rémission partielle (RP)	5 DCLB 2 Folliculaire	7
Stable	1 Lymphome du manteau	1

3) Evaluation de la survie globale

a) Evaluation de la survie globale pour la population totale

Nous avons observé 7 décès de patients avant l'évaluation de fin de première ligne. Après la fin de première ligne de chimiothérapie, la courbe s'est stabilisée au dessus de 85 % de survie globale. Deux décès sont survenus de manière tardive (un suicide et un décès de cause non connue). Nous avons obtenu pour notre cohorte de patients 88.7 % de survie globale à 5 ans tous stades et types histologiques confondus.



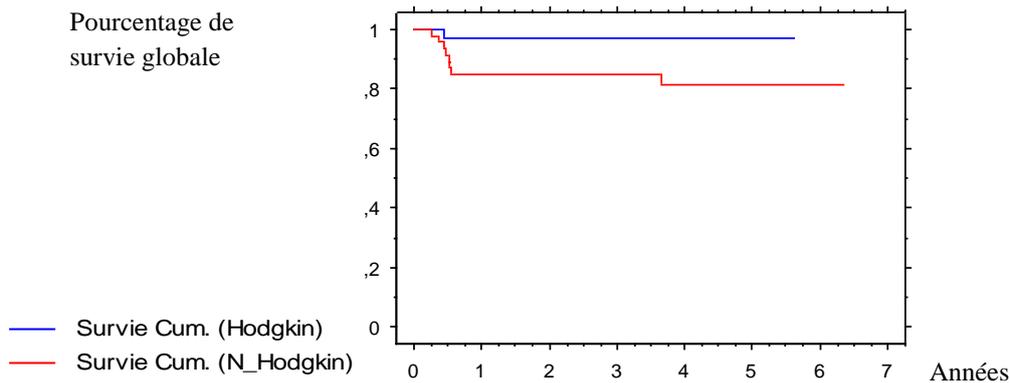
Courbe 1: Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) de la population totale (n=80)

Nous avons pu observer :

- 3 décès précoces en rapport avec une toxicité liée au traitement (2 lymphomes B et 1 LH),
- 3 décès directement liés à l'évolution de la lymphopathie (1 lymphome NK et 1 lymphome T avant l'évaluation de fin de première ligne, 1 Lymphome B après l'évaluation de fin de première ligne),
- 2 patients sont décédés de cause inconnue,
- 1 patient est décédé par suicide tardivement (plus de 3 ans après le début du traitement initial, une rémission complète ayant été constaté 2 mois avant son décès).

b) Evaluation de la survie globale suivant le type histologique : LH versus LNH

Nous avons observé un seul décès sur les 34 patients atteints de LH. Les 8 autres décès sont observés dans le groupe de patients atteints de LNH. Une comparaison des deux courbes de survie a été réalisée par le test du Log Rank, la différence entre les courbes est à la limite de la significativité ($p=0.0505$).

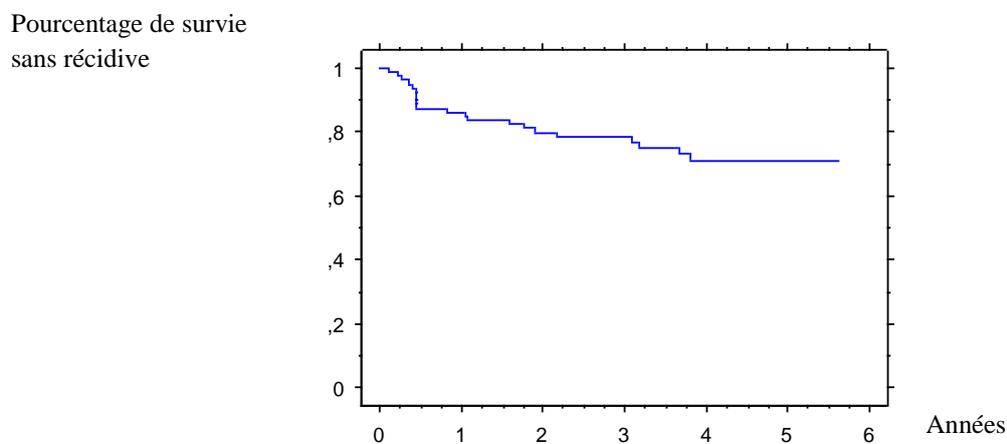


Courbe 2 : Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) selon le type histologique (LH versus LNH)

4) Evaluation de la survie sans récidive

a) Evaluation de la survie sans récidive pour la population globale

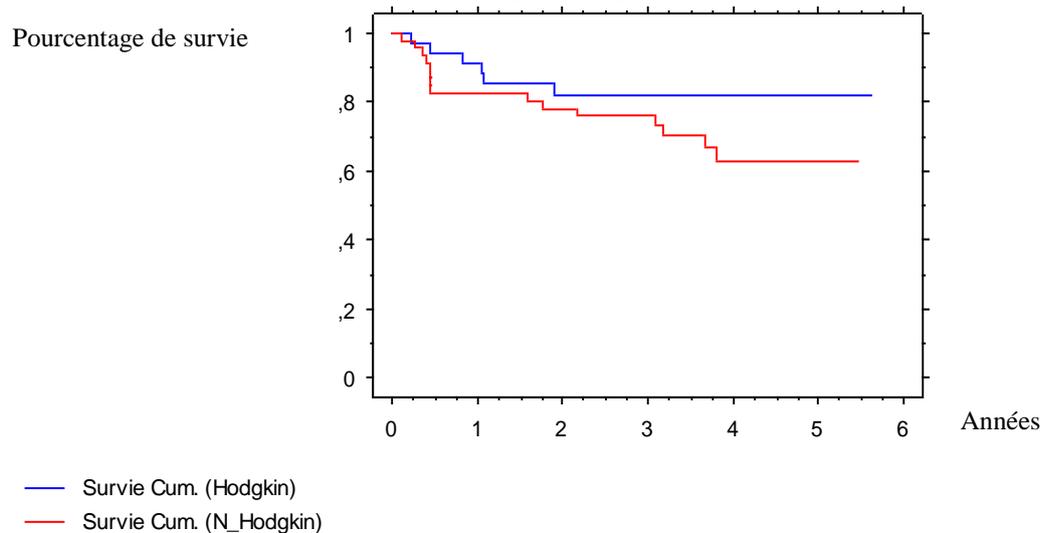
Il est à noter que 73.7% des patients n'ont pas présenté de récidive de leur lymphome (tous types confondus).



Courbe 3 : Courbe de survie sans récidive pour la population globale, selon Kaplan-Meier

b) Evaluation de la survie sans récidive selon le type histologique (LH vs LNH)

La comparaison des courbes de survie sans récidive a été réalisée par le test du Log Rank et ne met pas en évidence de différence statistique significative ($p=0.12$).



Courbe 4: Courbes de survie sans récurrence (Kaplan-Meier) suivant le type histologique (LH versus LNH)

B) Evaluation de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI

1) Evaluation qualitative de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI

a) Evaluation thérapeutique intermédiaire

1) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation intermédiaire pour la population globale

Les patients en « RC » ou en « Echec », selon le caractère fixant ou non fixant des lésions lors de l'exploration TEMP, sont présentés dans le tableau de contingence suivant :

	Mauvais répondeurs	Bons répondeurs	Total
Absence de fixation	8	10	18 patients
Fixation	21	41	62 patients
Total	29	51	80 patients

La qualité diagnostique intrinsèque du test est représentée par :

La Sensibilité : $8/29 = 27.6\%$, pour un $IC_{95\%}$: [12.73%-47.23%]

La Spécificité : $41/51 = 80.4\%$, pour un $IC_{95\%}$: [66.88%-90.17%]

La qualité diagnostique extrinsèque du test est représentée par :

La Valeur Prédictive Positive (VPP) : $8/18 = 44\%$, pour un $IC_{95\%}$: [21.53%-69.24%]

La Valeur Prédictive Négative (VPN) : $41/62 = 62.12\%$, pour un $IC_{95\%}$: [53.0%-77.7%]

2) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour les LH

	Mauvais répondeurs	Bons répondeurs	Total
Absence de fixation	4	6	10 patients
Fixation	8	16	24 patients
Total	12	22	34 patients

La qualité diagnostique intrinsèque du test est représentée par :

La Sensibilité : $4/12 = 33.3 \%$, pour un IC_{95%} : [9.92%-65.11%]

La Spécificité : $16/22 = 72.7 \%$, pour un IC_{95%} : [49.78%-89.27%]

La qualité diagnostique extrinsèque du test est représentée par :

La Valeur Prédictive Positive (VPP) : $4/10 = 40\%$, pour un IC_{95%} : [12.15%-73.76%]

La Valeur Prédictive Négative (VPN) : $16/24 = 66.6\%$, pour un IC_{95%} : [44.35%-83.16%]

3) Evaluation qualitative comparée à l'évaluation intermédiaire pour les LNH

Les patients atteints de LNH, considérés comme mauvais ou bons répondeurs selon la présence ou l'absence d'hyperfixation lors de l'exploration TEMP, sont présentés dans le tableau de contingence suivant :

	Mauvais répondeurs	Bons répondeurs	Total
Absence de fixation	4	4	8 patients
Fixation	13	25	38 patients
Total	17	29	46 patients

La qualité diagnostique intrinsèque du test est représentée par :

La Sensibilité : $4/17 = 23.5 \%$, pour un IC_{95%} : [9.09% - 61.42%]

La Spécificité : $25/29 = 86.2 \%$, pour un IC_{95%} : [68.33% - 96.11%]

La qualité diagnostique extrinsèque du test est représentée par :

La Valeur Prédictive Positive (VPP) : $4/8 = 50\%$, pour un IC_{95%} : [15.70% - 84.30%]

La Valeur Prédictive Négative (VPN) : $25/38 = 65.7\%$, pour un IC_{95%} : [18.40% - 81.59%]

b) Evaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement

1) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne traitement pour la population globale

	Mauvais répondeurs	Bons répondeurs	Total
Absence de fixation	1	17	18 patients
Fixation	5	52	57 patients
Total	6	69	75 patients

Lors de l'évaluation finale, nous avons observé 73 survivants. Deux patients décédés de leur lymphome juste avant l'évaluation de fin de première ligne ont été inclus dans l'analyse statistique afin d'augmenter la puissance du test (1 LNH T et 1 NK). Un total de 75 patients a été retenu pour cette analyse.

La qualité diagnostique intrinsèque du test est représentée par :

Sensibilité : $1/6 = 16.6\%$, pour un IC_{95%} : [0,5%-71,6%]

Spécificité : $52/69 = 75,4\%$, pour un IC_{95%} : [63,5%-84,9%]

La qualité diagnostique extrinsèque du test est représentée par :

Valeur Prédictive Positive : $1/17 = 5,9\%$, pour un IC_{95%} : [0,15%-28,7%]

Valeur Prédictive Négative : $52/57 = 91,2\%$, pour un IC_{95%} : [80,7%-97,1%]

2) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour les LH

	Mauvais répondeur	Bon répondeur	Total
Absence de fixation	0	10	10 patients
Fixation	1	22	23 patients
Total	1	32	33 patients

La qualité diagnostique intrinsèque du test est représentée par :

La Sensibilité : $0/1 = 0\%$, pour un IC_{95%} : [0%-97.5%]

La Spécificité : $22/32 = 68.7\%$, pour un IC_{95%} : [49.99%-83.88%]

La qualité diagnostique extrinsèque du test est représentée par :

La Valeur Prédictive Positive (VPP) : $0/10 = 0\%$, pour un IC_{95%} : [0%-30.85%]

La Valeur Prédictive Négative (VPN) : $22/23 = 95.6\%$, pour un IC_{95%} : [78.05%-99.89%]

3) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour les LNH

	Mauvais répondeurs	Bons répondeurs	Total
Absence de fixation	3	5	8 patients
Fixation	8	26	34 patients
Total	11	31	42 patients

La qualité diagnostique intrinsèque du test est représentée par :

La Sensibilité : $3/11 = 27.2 \%$, pour un $IC_{95\%}$: [6.02%-60.97%]

La Spécificité : $26/31 = 83.8 \%$, pour un $IC_{95\%}$: [66.27%-94.54%]

La qualité diagnostique extrinsèque du test est représentée par :

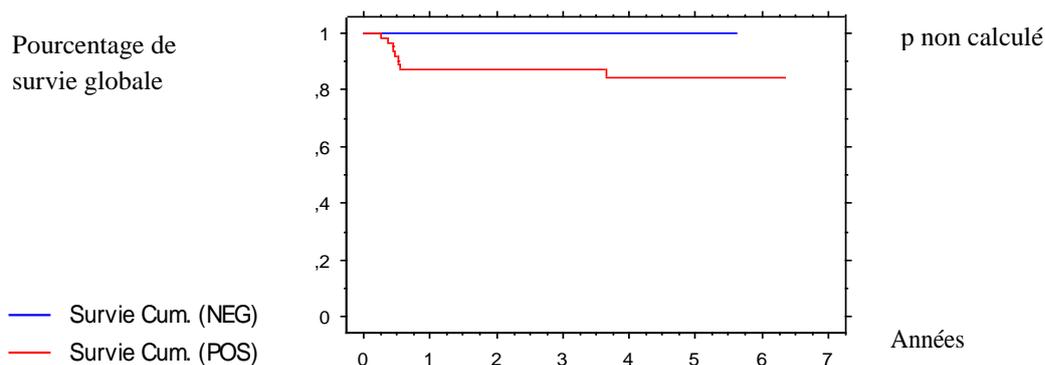
La Valeur Prédictive Positive (VPP) : $3/8 = 37.5\%$, pour un $IC_{95\%}$: [8.52%-75.51%]

La Valeur Prédictive Négative (VPN) : $26/34 = 76.4\%$, pour un $IC_{95\%}$: [58.82%-89.25%]

c) Evaluation de la survie globale

1) Evaluation qualitative de la fixation de ^{99m}Tc-MIBI comparée à la survie globale de la population totale

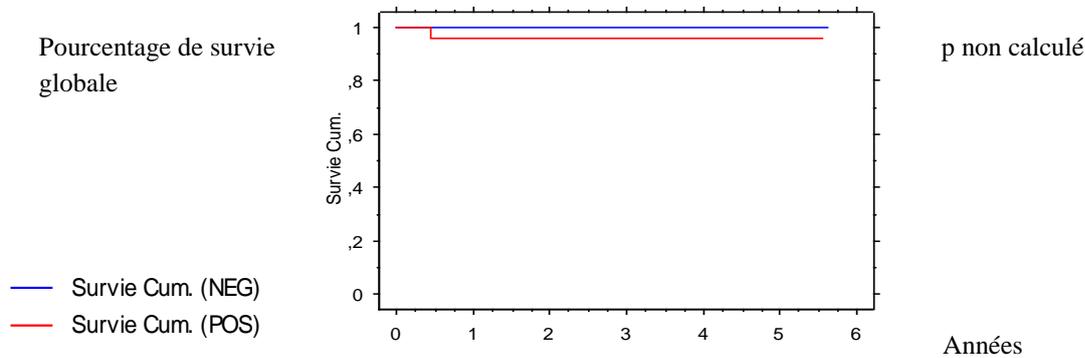
Aucun décès n'a été constaté pour le groupe de patient non fixant visuellement. Le test du Log Rank, donc la détermination de « p » n'a pu être réalisé.



Courbe 5: Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) de la population totale selon l'évaluation qualitative binaire visuelle de l'examen TEMP. La scintigraphie positive visuellement (fixation du MIBI) = courbe rouge. La scintigraphie négative visuellement (non fixant) = courbe bleue

2) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie globale des LH

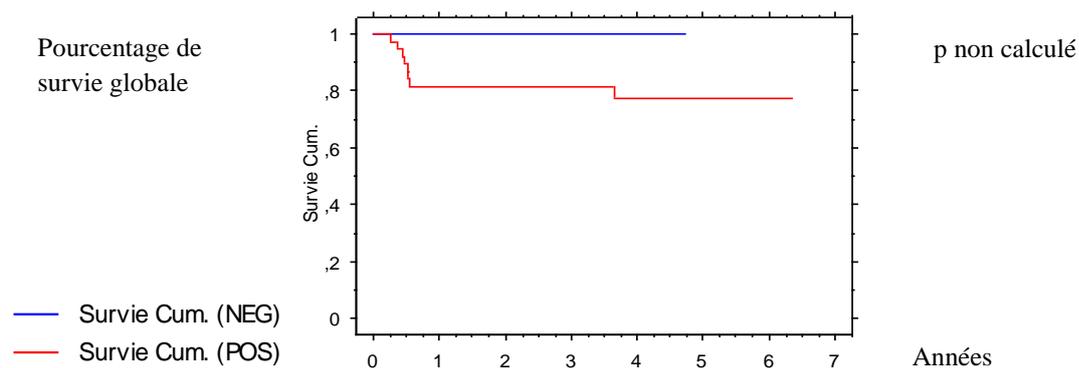
Nous avons dénombré 34 patients atteints de LH ; 24 présentaient une exploration TEMP positive visuellement et 10 présentaient un examen non fixant. Un seul décès est constaté, dans le groupe fixant.



Courbe 6 : Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) des patients atteints de LH selon l'évaluation qualitative binaire visuelle de l'examen TEMP

3) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie globale des LNH

Nous avons pu dénombrer 48 patients atteints de LNH, dont 38 sont fixants sur l'examen TEMP et 8 sont non fixants. Pour la population de patients présentant une TEMP au ^{99m}Tc -MIBI positive visuellement (38 patients), 8 décès ont été constatés. Aucun décès n'a été constaté pour les 8 patients non fixants le MIBI.

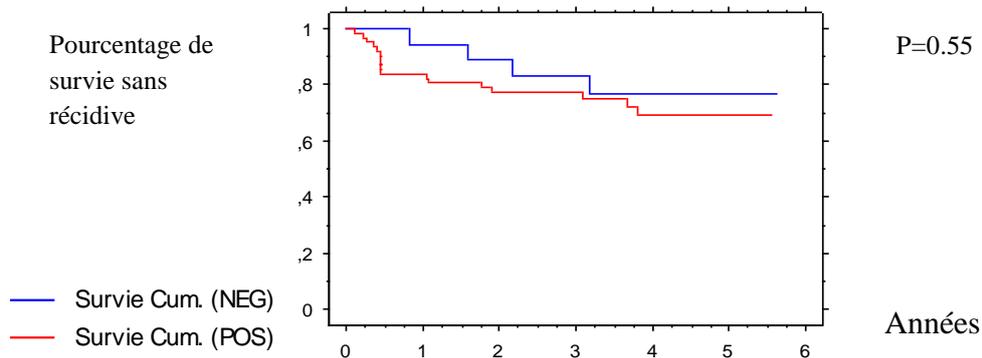


Courbe 7 : Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) des patients atteints de LNH selon l'évaluation qualitative binaire visuelle de l'examen TEMP

d) Evaluation de la survie sans récidive

1) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie sans récidive de la population totale

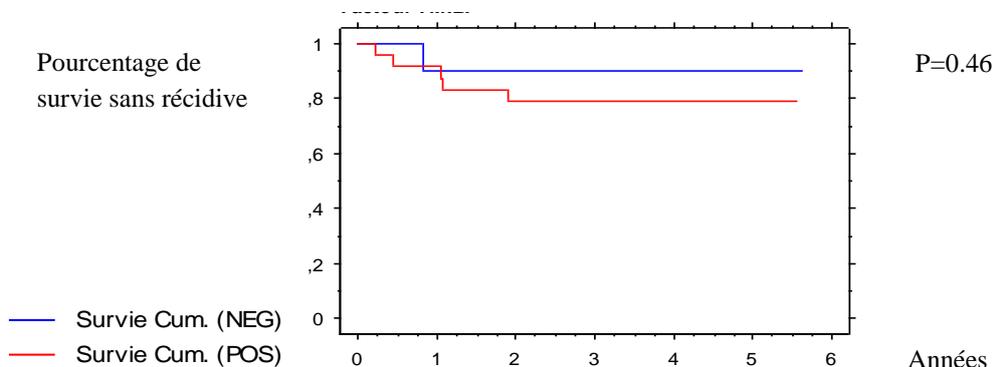
Une évaluation de la survie sans récidive a été réalisée concernant la population globale, selon le statut fixant ou non fixant des lésions des patients considérés sur l'évaluation TEMP. Le test du log Rank réalisé afin de comparer les deux courbes (fixant ou non fixant) ne met pas en évidence de différence statistique significative ($p = 0,55$).



Courbe 8: Courbe de survie sans récidive (Kaplan-Meier), pour la population totale, selon l'évaluation qualitative binaire visuelle de l'examen TEMP.

1) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à la survie sans récidive des LH

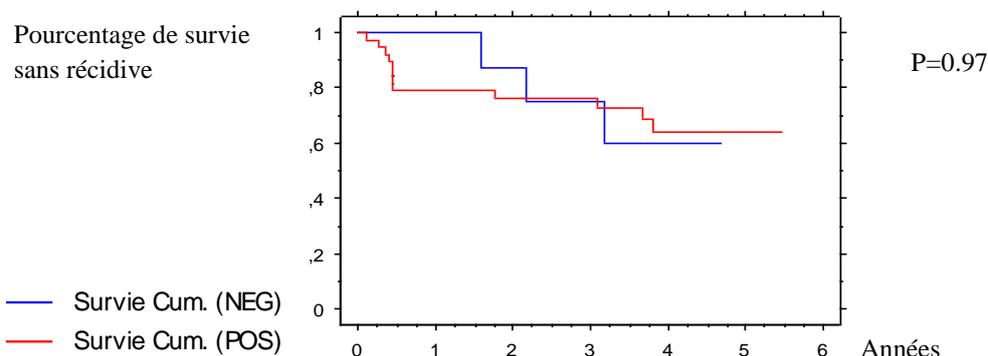
Une analyse de la survie sans récidive était également réalisée pour les patients atteints de LH, selon le caractère fixant ou non fixant pour le ^{99m}Tc -MIBI. Le test de Log Rank réalisé pour comparer les deux courbes ne met pas en évidence de différence de survie sans récidive entre les groupes fixant ou non fixant pour le ^{99m}Tc -MIBI ($p = 0.46$).



Courbe 9: Courbe de survie sans récidive (Kaplan-Meier) de la population atteinte de LH, selon l'évaluation qualitative binaire visuelle de l'examen TEMP

2) Evaluation qualitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à la survie sans récurrence des LNH

Une évaluation de la survie sans récurrence a été réalisée concernant la population de patients atteints de LNH, selon le statut fixant ou non fixant des lésions des patients considérés lors de l'évaluation TEMP réalisée après injection de ^{99m}Tc-MIBI. Le test du Log Rank n'a pas été applicable dans ce cas (croisement des courbes de survie). Le test de Peto-Peto-Wilcoxon a été réalisé afin de comparer les patients fixants ou non fixants, ne mettant pas en évidence de différence statistique significative (p=0,97).



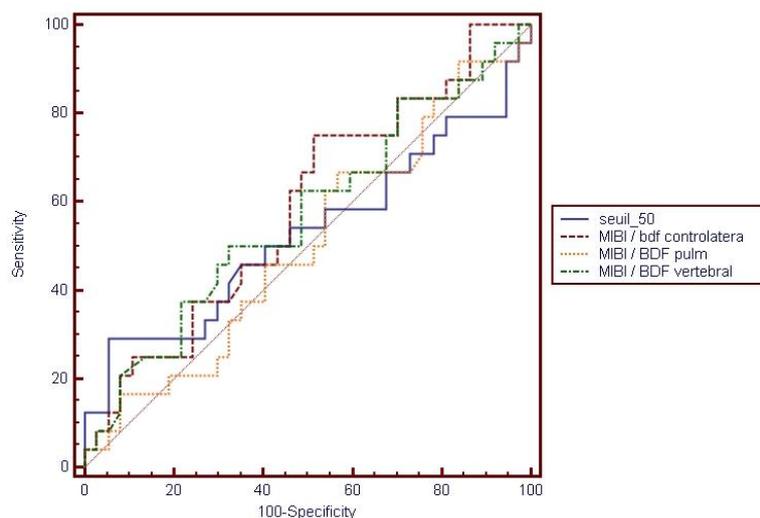
Courbe 10 : Courbe de survie sans récurrence (Kaplan-Meier), pour les patients atteints de LNH, selon l'évaluation qualitative binaire visuelle de l'examen TEMP

2) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI

a) Evaluation thérapeutique intermédiaire

1) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour la population globale

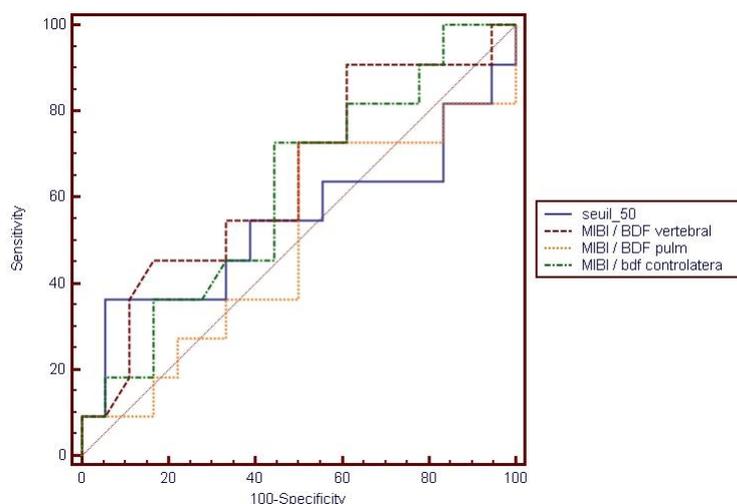
	Aire sous la courbe ROC	Seuil statistique (meilleur compromis sensibilité / spécificité)	Sensibilité	Spécificité
Signal non normalisé (seuil_50)	0.51 IC95% [0.38%-0.64%]	442	27.6% IC95% [12.7%-47.2%]	96.1% IC95% [86.5%-99.5%]
Signal normalisé par BDF controlatéral	0.52 IC95% [0.39%-0.65%]	2.09	72.4% IC95% [52.8%-87.3%]	41.2% IC95% [27.6%-55.8%]
Signal normalisé par BDF pulmonaire	0.50 IC95% [0.36%-0.64%]	3.37	81.4% IC95% [61.9%-93.7%]	30.95 % IC95% [17.6%-47.1%]
Signal normalisé par BDF osseux (vertébral)	0.61 IC95% [0.47%-0.74%]	1.88	64% IC95% [42.5%-82%]	57.7 % IC95% [42.2%-72.3%]



Courbe 11 : Courbes ROC réalisées pour l'évaluation quantitative de la fixation de MIBI (exploration TEMP) lors de l'évaluation intermédiaire pour la population globale.

2) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour les LH

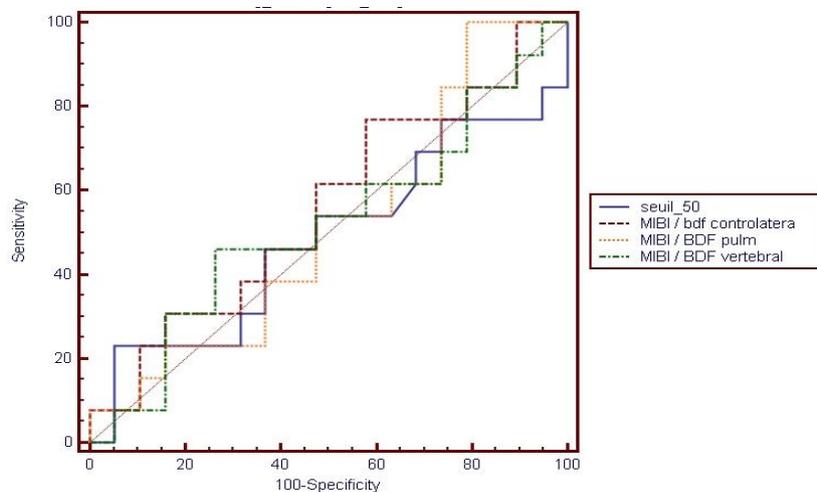
	Aire sous la courbe ROC	Seuil statistique (compromis sensibilité/spécificité)	Sensibilité	Spécificité
Signal non normalisé (seuil_50)	0.51 IC95% [0.30%-0.72%]	473	33.3% IC95% [22.5%-82%]	95.4 % IC95% [72.2%-99.9%].
Signal /BDF controlatéral	0.59 IC95% [0.38%-0.79%]	2.09	75% IC95% [42.8%-94.5%]	54.55 % IC95% [32.2%-75.6%]
Signal / BDF pulmonaire	0.51 IC95% [0.30%-0.72%].	2.14	75% IC95% [42.8%-94.5%]	50% IC95% [27.2%-72.8%]
Signal / BDF osseux	0.67 IC95% [0.48%-0.86%]	3	90.9% IC95% [58.7%-99.8%]	45% IC95% [23.1%-68.5%]



Courbe 12 : Courbes ROC réalisées pour l'évaluation quantitative de la fixation de ^{99m}Tc-MIBI (exploration TEMP), comparé à l'évaluation intermédiaire pour les patients atteints de LH.

3) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc-MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique intermédiaire pour les LNH

	Aire sous la courbe ROC	Seuil statistique (compromis sensibilité/spécificité)	Sensibilité	Spécificité
Signal non normalisé (seuil 50)	0.50 IC95% [0.33%-0.68%]	442	23.5% IC95% de [6.8%-49.9%]	96.5% IC95% [82.2%-99.9%].
Signal /BDF controlatéral	0.52 IC95% [0.34% - 0.69%]	2.4	52.9% I C95% [27.8%-77%]	58.6% IC95% [38.9%-76.5%]
Signal / BDF pulmonaire	0.51 IC95% [0.32% 0.70%].	3.1	80% IC95% [51.9%-95.7%]	40,9% IC95% [20.7%-63.6%]
Signal / BDF osseux	0.56 IC95% [0.37%-0.75%]	1.44	42.8% IC95% [17.7%-71.1%]	76% IC95% [54.9%-90%]



Courbe 13 : Courbes ROC réalisées pour l'évaluation quantitative de la fixation de ^{99m}Tc-MIBI (exploration TEMP), comparée à l'évaluation intermédiaire pour les patients atteints de LNH.

4) Comparaison des aires sous les courbes ROC

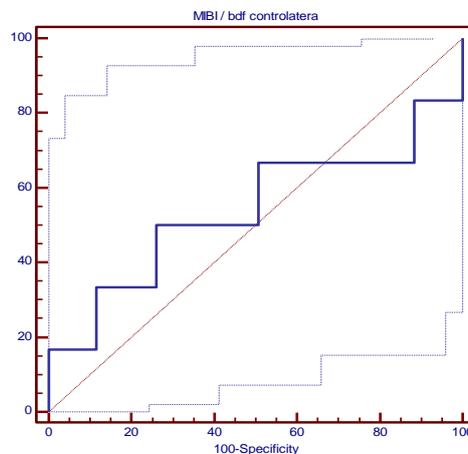
Les aires sous les courbes ROC ont été comparées deux à deux pour la population globale, les patients atteints de LH puis les patients atteints de LNH. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence ($p > 0.05$). Aucun bruit de fond n'a permis d'obtenir de signal normalisé permettant une corrélation significative avec la réponse thérapeutique.

Par convention, pour la suite des calculs de l'étude, le bruit de fond utilisé pour normaliser le signal a été le « controlatéral », mesuré en pratique par une zone d'intérêt dans la région ganglionnaire axillaire ou inguinale.

b) Evaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement

1) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour la population globale

L'évaluation quantitative en fin de première ligne de traitement repose sur 75 personnes (sur les 80 patients inclus initialement). Pour le signal normalisé par le bruit de fond controlatéral, l'aire sous la courbe ROC est évaluée à 0.53, pour un $\text{IC}_{95\%}$ de [0.30 à 0.77]. Pour un seuil statistique de 1.86, la sensibilité est de 50% pour un $\text{IC}_{95\%}$ de [11.8-88.2] et la spécificité est de 73.9 % pour un $\text{IC}_{95\%}$: [61.9-83.7].



Courbe 14 : Courbe ROC réalisée pour l'évaluation quantitative de la fixation de MIBI (exploration TEMP), comparée à l'évaluation de fin de première ligne de traitement pour la population globale. A noter l'intervalle de confiance : $\text{IC}_{95\%}$ de [0.30 à 0.77] représenté par les courbes supérieure et inférieure

L'évaluation de fin de première ligne ne met donc pas en évidence de corrélation entre la fixation initiale de ^{99m}Tc -MIBI et la réponse au traitement.

2) Evaluation quantitative de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI comparée à l'évaluation thérapeutique de fin de première ligne de traitement pour les LH et les LNH

L'étude des sous populations de patients (LH versus LNH) n'a pas été réalisée lors de l'évaluation de fin de première ligne de traitement. En effet, compte tenu de la limitation du nombre de patients en « échec » au traitement, la puissance et la précision de l'analyse statistique serait plus faible que celle portant sur l'évaluation de la population globale.

V) Discussion

1) Population étudiée

Notre série comporte 80 patients (34 LH et 46 LNH), ce qui représente une cohorte plus importante que celles des études précédemment publiées concernant l'évaluation par scintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI de la chimiorésistance des lymphomes (9-11, 115-117, 122).

Nous avons choisi d'inclure uniquement les patients présentant un lymphome *de novo*. L'exclusion des patients en récurrence est toutefois préférée dans notre étude afin de préserver une certaine homogénéité de la population. Toutefois, elle pourrait potentiellement diminuer le nombre de patients surexprimant les protéines d'efflux. En effet, la surexpression de protéines d'efflux peut être induite par l'utilisation de chimiothérapie (84).

L'évaluation de la chimiorésistance par scintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI réalisée initialement avant tout traitement présente des limites, compte tenu de la possible apparition d'une chimiorésistance secondaire aux traitements.

Pour la population considérée, aucune distinction n'a été réalisée entre les lymphomes de haut grades et ceux de bas grade. D'après Lazarowski *et al* (5), il y aurait une corrélation plus marquée entre la captation de ^{99m}Tc -MIBI et la chimiosensibilité pour les lymphomes de bas grade que pour les hauts grades. Dans notre série, on remarque que sur les 46 patients inclus, 31 présentaient un lymphome B (de haut grade) dont 6 étaient accompagnés d'un syndrome de Richter, et 7 autres étaient atteints d'entités plus rares mais agressives (2 lymphomes du manteau, 2 lymphomes NK, et 3 lymphomes T). La cohorte des LNH ne comptait donc que 8 patients atteints de lymphome folliculaire (de bas grade). La population de patients atteints de LNH est donc relativement hétérogène, et peu de lymphomes de bas grades ont été inclus.

2) Traceur utilisé : ^{99m}Tc -MIBI

Le ^{99m}Tc -MIBI, traceur substrat des protéines d'efflux, est un traceur non spécifique des cellules tumorales (81). Sa distribution est fortement dépendante de la vascularisation (123), de l'inflammation, mais également des conditions d'hypoxie ou de la présence de nécrose (90). Il existe une accumulation physiologique de ^{99m}Tc -MIBI au niveau du myocarde, de la thyroïde, des glandes salivaires, du foie (vésicule biliaire) et du tube digestif, rendant difficile, voire quelquefois impossible, l'évaluation de lésions se trouvant à proximité

immédiate de ces organes très fixant. Le ^{99m}Tc -MIBI est également accumulé dans le tissu adipeux brun (124) que l'on trouve fréquemment chez les sujets jeunes au niveau cervical et sus claviculaire. Une fixation de ^{99m}Tc -MIBI sur ce type de tissu pourrait biaiser l'évaluation de la fixation de lésions sus diaphragmatiques.

3) Délai entre injection et acquisition

Nous avons choisi de réaliser l'examen 30 minutes après injection de ^{99m}Tc -MIBI. Ce délai résulte d'un compromis entre la fixation précoce (déterminée à 10 minutes post injection) correspondant à la captation maximale de traceur (81), et l'acquisition tardive, supérieure à 1 heure post injection où le phénomène d'efflux serait particulièrement observable (81,108,109). En pratique, des auteurs tels que Liang *et al.* (10) et Kao *et al.* (11) ont mis en évidence une corrélation entre la fixation de ^{99m}Tc -MIBI et la réponse thérapeutique, en étudiant la fixation de manière précoce, 10 minutes après injection du traceur. D'autres auteurs comme Song *et al.* (118) ont également étudié la fixation de manière précoce, suivie d'une acquisition complémentaire au temps tardif 2 à 4 heures post injection, permettant une évaluation de la cinétique (wash-out). Ils ont également mis en évidence une corrélation entre fixation de ^{99m}Tc -MIBI et réponse thérapeutique. Le calcul du wash-out permettrait de sensibiliser l'examen, en étudiant la cinétique de décroissance de ^{99m}Tc -MIBI, et pourrait permettre de s'affranchir des fixations modérées précoces qui seraient en rapport avec une éventuelle surexpression de protéine Bcl-2 (107). La diminution de fixation précoce pourrait donc être indépendante de l'activité des protéines d'efflux.

Nous n'avons pas réalisé d'étude de la fixation tardive compte tenu de la significativité de deux études pour un délai précoce de 10 minutes. De plus, la contrainte des 20 minutes d'acquisition TEMP supplémentaire tardif oblige à garder le patient plus longtemps dans le service pour réaliser une deuxième acquisition.

4) Technique tomoscintigraphique

Concernant notre étude, nous avons opté pour un protocole utilisant la tomoscintigraphie. Cette technique permet une meilleure détermination des zones lésionnelles comparativement à l'imagerie planaire qui consiste en une projection des rayonnements émis par différentes structures superposées selon une seule incidence.

Le choix de la TEMP visait à optimiser l'analyse de lésions se trouvant à proximité d'organes fixant de façon habituelle et intense le traceur. Cette technique améliore la détermination des zones lésionnelles par amélioration des contrastes et permet une analyse en 3 dimensions, ainsi qu'une fusion des images avec l'imagerie TEP. Par rapport à une acquisition statique, l'inconvénient de la TEMP nécessite un temps d'acquisition plus long (20 minutes environ), durant lequel le patient doit rester immobile et reproduire une position identique à celle de l'acquisition TEP pour faciliter ultérieurement le recalage et la fusion des images.

Dans notre étude, la tomoscintigraphie a été réalisée grâce à une gamma-camera non dotée de scanner. Par conséquent, ni le repérage anatomique, ni les corrections d'atténuation n'étaient possibles. Il fallait donc trouver une autre méthode pour localiser les cibles dont le caractère non fixant était supposé être corrélée à une chimiorésistance. Le recalage et fusion des données TEP et TEMP nous apparaissait comme une solution alternative.

5) Recalage et fusion des images TEP-TEMP

L'imagerie TEP/TDM est un standard de l'évaluation initiale des lymphopathies de haut grade. Selon les critères de Cheson de 2007 (37,44), l'évaluation par TEP-TDM n'est pas recommandée pour les lymphomes folliculaires et les lymphomes du manteau lors de l'évaluation initiale, excepté pour les protocoles évaluant les taux de réponse aux traitements, ce qui est le cas dans notre étude.

L'examen au FDG réalisé systématiquement dans la pratique courante a donc été utilisé aussi, pour assurer un repérage anatomique et lésionnel après recalage des données tomoscintigraphiques du ^{99m}Tc -MIBI. Le volume d'intérêt lésionnel initialement déterminé sur l'imagerie TEP correspond à un hypermétabolisme et non aux limites lésionnelles anatomiques. Les contours ont été déterminés de façon arbitraire par seuillage à 50% du SUVmax, seuil le plus fréquemment utilisé dans la littérature (125,126). Le volume d'intérêt déterminé sur la TEP a été transformé, recalé et fusionné avec les données TEMP de manière automatique par le logiciel de maximisation de vraisemblance. Le principal problème que pose la fusion d'images découle du recalage des deux acquisitions successives sur des machines distinctes. En effet, malgré les soins apportés pour maintenir une position standardisée, le patient n'est jamais strictement dans la même position. De plus, certaines régions anatomiques peuvent avoir des orientations très différentes sur deux examens différents (position des bras, inclinaison du rachis, remplissage des organes creux,...). Le

décalage qui en découle dans la mise en correspondance des images TEP et TEMP peut être à l'origine d'une localisation erronée d'un foyer de fixation, et donc potentiellement d'une interprétation incorrecte. Cet artefact peut être particulièrement important pour de petites lésions. Pour minorer les différences de position du patient entre l'acquisition TEP et TEMP, le recalage automatique a pu être complété par un recalage manuel. Ce dernier recalage peut-être à l'origine d'un degré d'incertitude supplémentaire sur les limites des fixations tumorales étudiées.

6) Choix des lésions lymphomateuses étudiées

Les lésions lymphomateuses étudiées ont été choisies selon différents critères. Tout d'abord, au maximum 4 lésions ganglionnaires (à l'exclusion des atteintes viscérales) ont été sélectionnées, par patient, sur l'imagerie TEP selon leur intensité de fixation et leur volume. Les plus fixantes et les plus volumineuses ont été retenues. Nous avons considéré l'étude globale d'un groupe ganglionnaire pathologique, dont les limites ont été déterminées par seuillage à 50% du SUVmax. Des 1 à 4 volumes lésionnels considérés sur l'examen TEMP après fusion et recalage, un seul n'a été retenu par patient. En effet, nous avons sélectionné la lésion présentant le *ratio* signal/bruit le plus élevé pour le ^{99m}Tc -MIBI, dans le but de limiter l'effet de volume partiel en rapport avec un volume tumoral trop faible, ou l'imprécision de recalage entre les données TEP et TEMP. D'autre part, le fait de ne choisir qu'une lésion par patient permet d'un point de vue statistique d'obtenir une analyse non biaisée par les variations de contribution de chaque patient. Ainsi, des auteurs tels que Song *et al.* (4) ayant pris en compte un nombre de lésion variable par patient ont augmenté la contribution dans les résultats de sujets présentant de multiples lésions.

Il peut sembler paradoxal de ne considérer que la lésion présentant le signal le plus intense en MIBI, alors que nous cherchions à mettre en évidence une diminution de la fixation pour des lésions présumées chimiorésistantes. Cependant, certains auteurs comme Lazarowski *et al.* (122) ont démontré une corrélation entre la fixation et la réponse thérapeutique en utilisant une simple évaluation qualitative visuelle binaire : fixant / non fixant. L'évaluation visuelle était basée sur la recherche des lésions fixantes, intéressant donc la lésion qui présentait le *ratio* signal/bruit le plus élevé, sans tenir compte de lésions non fixantes.

7) Détermination du bruit de fond

Lors de l'évaluation intermédiaire, une analyse quantitative de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI a été réalisée. La normalisation du signal scintigraphique est pourtant nécessaire pour réaliser des comparaisons de résultats. Or, Il n'existe pas de test statistique permettant de déterminer quel bruit de fond est le plus approprié pour normaliser un signal.

Le signal normalisé par différents bruits de fond (controlatéral, osseux, et pulmonaire) a donc fait l'objet d'une analyse par courbe ROC. La comparaison des aires sous les courbes n'a pas permis de trouver de différences significatives. Aucun bruit de fond n'a donc démontré de «supériorité» dans notre étude, pour normaliser le signal et obtenir des résultats significatifs.

Cependant, il nous a semblé plus approprié, malgré l'absence de supériorité statistique prouvée, d'utiliser un bruit de fond obtenu dans une zone ganglionnaire inguinale ou axillaire (appelée par convention « controlatéral »). Cette zone de bruit de fond a été échantillonnée à distance d'atteintes lésionnelles ganglionnaires s'il existait une atteinte à ce niveau.

Les tissus pulmonaires et osseux n'ont pas été retenus compte tenu de leur différence de nature avec les lésions analysées, et du fait que ces derniers sont quelquefois non accessibles ou non interprétables (ex : une analyse TEMP centrée sur une zone sous diaphragmatique ne permet pas de mesures de bruit de fond pulmonaire, une atteinte osseuse diffuse empêche de retenir le bruit de fond osseux, puisqu'il est pathologique).

8) Résultats obtenus

Pour les LH, l'absence de corrélation entre l'intensité de fixation de ^{99m}Tc -MIBI par les lésions lymphomateuses et la réponse thérapeutique constatée lors de l'évaluation intermédiaire et de fin de traitement rejoint les résultats de l'étude de Lazarowski *et al.* (5) publiée en 2006. Ces derniers avaient alors émis l'hypothèse que l'absence de lien entre les résultats scintigraphiques et la sensibilité au traitement serait en relation avec la structure histologique des lésions, puisque l'infiltrat inflammatoire polymorphe présent dans les atteintes de LH représente plus de 90% du volume lésionnel.

Concernant les LNH, l'absence de corrélation entre l'examen scintigraphique et la réponse thérapeutique va dans le sens des résultats obtenus par Ohta *et al* (116). Ils ont étudié une cohorte de 45 patients atteints de LNH évalués 20 minutes après injection, sans trouver de

corrélation entre la réponse thérapeutique et la fixation de ^{99m}Tc -MIBI évaluée visuellement. Ils ont toutefois mis en évidence une corrélation significative entre fixation de ^{99m}Tc -MIBI et réponse thérapeutique 2 heures après injection de traceur. Comme dans notre étude, Ohta *et al.* n'ont pas trouvé de différence significative de survie sans récurrence dans la population de LNH, selon le caractère fixant le ^{99m}Tc -MIBI ou non fixant des lésions (6).

En revanche, nos résultats ne correspondent pas totalement aux conclusions d'autres auteurs tels que Song *et al.* (9), Liang *et al.* (10), Kao *et al.* (11) et Shih *et al.* (117), qui avaient mis en évidence une corrélation entre fixation et chimiorésistance. Des différences méthodologiques, de techniques d'analyse d'image, et d'analyse statistique des données pourraient expliquer ces divergences.

L'étude de Song *et al.* (9) s'intéressant à 17 patients, diffère de la notre d'un point de vue statistique, puisque cet auteur étudiait 40 lésions. La contribution de chaque patient devait donc être différente, les résultats sont donc discutables d'un point de vue statistique. De plus, cet auteur a utilisé une acquisition en mode statique en double phase (temps précoce et temps tardif) ce qui lui a permis l'étude de wash-out.

De façon différente, Liang *et al.* (10) ont étudié la fixation de ^{99m}Tc -MIBI sur les lésions de façon précoce à partir d'un groupe de 25 patients, sans séparer les groupes LH et LNH (évaluation de la population globale). Les LH étaient traités par chimiothérapie de type ABVD ou MOPP, et les LH par chimiothérapie de type CHOP. Les résultats présentés sont significatifs concernant l'intérêt prédictif de la fixation sur l'évolution thérapeutique, et corrélés aux taux d'expression de Pgp évalué *in vitro*. Cependant les résultats présentés sont ceux d'une population hétérogène et de taille limitée.

Shih *et al.* (117) ont publié un document à propos de deux cas (1 patient fixant, 1 patient non fixant).

Kao *et al.* (11) quant à eux avaient étudié 25 patients, (11 LH et 14 LNH). Ils avaient mis en évidence une corrélation entre fixation de ^{99m}Tc -MIBI (visuelle et quantitative) et la réponse thérapeutique observée 1 à 2 ans après le début du traitement, ainsi qu'avec les taux de Pgp et MRP1. Aucune information n'est apportée concernant les drogues utilisées en chimiothérapie, et l'utilisation d'autres modalités thérapeutiques telles que la radiothérapie.

D'une manière générale, la comparaison des études concernant l'évaluation par ^{99m}Tc -MIBI de la chimiorésistance des lymphomes est difficile, compte tenu de la variabilité des populations étudiées, des méthodes statistiques utilisées, et du manque d'information constaté concernant les traitements dont les patients ont bénéficié.

En effet, seule l'étude de Lazarowski *et al.* (5) précise le nombre de lymphomes de hauts grades présents dans la population concernée, peu d'étude précisent les drogues utilisées lors des séances de chimiothérapie, ce qui semble pourtant primordial pour déterminer si les substances utilisées sont substrat des protéines d'efflux.

Parmi les différences importantes qui pourraient expliquer l'absence de résultats significatifs plusieurs points sont à noter. Notre étude comporte une population de LNH en majorité constituée de hauts grades, peu adaptés à l'étude de la chimiorésistance selon Lazarowski (128) et composé d'entités hétérogènes (folliculaire, NK ...). De plus, le délai entre injection de ^{99m}Tc -MIBI et acquisition, ainsi que l'étude du wash-out du traceur pourraient également être nécessaire, même si des auteurs comme Liang (5) et Kao (7) ont mis en évidence un intérêt prédictif de la fixation de ^{99m}Tc -MIBI sur la réponse thérapeutique des délais précoces. Les équipes de Song (4), Ohta (6) ont mis en évidence des résultats plus intéressants pour des délais plus longs.

9) Impact des différentes modalités de traitement

L'absence de corrélation entre les taux de fixation de ^{99m}Tc -MIBI et la réponse thérapeutique intermédiaire et de fin de première ligne de traitement et l'absence d'impact sur la survie globale et sans récurrence n'élimine pas une éventuelle corrélation entre la fixation de ^{99m}Tc -MIBI et les taux d'expression des protéines d'efflux. En effet la réponse thérapeutique peut être biaisée par des modalités de traitement autres que la chimiothérapie classique. Ainsi, la radiothérapie, proposée dans certains cas de lymphomes localisés, permet d'améliorer la réponse thérapeutique par un mécanisme physique, indépendant des protéines Pgp et MDR.

Par ailleurs, l'immunothérapie est une modalité de traitement intéressante, qui permet par l'utilisation d'anticorps anti CD-20 (pour les LNH), d'améliorer la réponse thérapeutique et le pronostic (127). Cette thérapeutique n'avait été utilisée dans les études précédemment citées (10, 11, 117, 118). Il est à souligner que l'immunothérapie n'implique pas de substances pouvant être substrat de protéines d'efflux, compte tenu de son mécanisme d'action externe à la cellule.

Enfin, la chimiothérapie classiquement utilisée pour le traitement des LH et des LNH comporte une association de drogues dont les membres peuvent être des substrats modulateurs de Pgp (inhibiteurs) ou ne pas être substrats des protéines d'efflux (128), ainsi :

- *Pour la chimiothérapie de type ABVD*, La bléomycine n'est pas un substrat des protéines d'efflux. La dacarbazine est un substrat de protéines d'efflux Pgp et MDR1. L'adriamycine et la vinblastine sont des substrats modulateurs (inhibiteurs) de Pgp.
- *Pour la chimiothérapie de type BEACOPP*, la bléomycine n'est pas substrat de Pgp et de MRD1. Le cyclophosphamide présente un efflux *via* la protéine MRD1, une fois conjugué au glutathion. L'etoposide est un substrat à l'effet inhibiteur sur Pgp.
- *Pour la chimiothérapie de type R-CHOP*, toutes les substances sont substrat de Pgp et MRD1, sauf le cyclophosphamide qui n'est substrat que de MRP1, après conjugaison au glutathion (79) et le rituximab qui possède un effet toxique direct.

10) Etudes de la chimiorésistance des tumeurs non-hématologiques

Certaines études portant sur des cancers pulmonaires (115), des sarcomes (129), ou des néoplasies mammaires (130) ont mis en évidence un lien entre chimiorésistance et fixation de ^{99m}Tc-MIBI, mais elles sont difficilement transposables à notre étude. En effet, ces tumeurs dites « solides » possèdent une vascularisation, un développement, des traitements (ex: chirurgie), différents des néoplasies hématologiques, rendant la comparaison difficile.

11) Perspectives

Afin d'affiner les résultats, des analyses complémentaires seraient souhaitables, étudiant la corrélation entre les taux d'expression des protéines d'efflux *in vitro* et les résultats scintigraphiques. Ainsi le génotypage de MDR₁, MRP₁ et MRP₂ par PCR en temps réel (RT-PCR) pourrait permettre une étude semi-quantitative de l'expression de ces gènes. Une évaluation des polymorphismes (Single Nucleotid Polymorphisms) pour les différents exons de MDR1, et les exons et les promoteurs de MRP 1 et 2 pourrait également être réalisée. Ces analyses initialement prévues dans le protocole n'ont pas été réalisées pour des problèmes logistiques. Elles sont envisageables d'un point de vue pratique et légal ; les prélèvements ganglionnaires effectués lors du diagnostic initial ont été congelés et les patients ont signé les autorisations nécessaires.

Le phénomène MDR est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes, ne reposant pas uniquement sur les Pgp et MRP1. La surexpression de protéines d'efflux autres

que Pgp et MRP1 peut être possible. Tout cela sera inaccessible à l'évaluation par ^{99m}Tc -MIBI, d'où l'intérêt d'une analyse *in vitro* des taux d'expression des protéines jouant un rôle dans la chimiorésistance. D'autres protéines impliquées dans les phénomènes de chimiorésistance autres que des protéines d'efflux, telles que la LRP (Lung Resistance Protein), qui n'est pas membre de la superfamille des protéines ABC, joueraient un rôle dans le phénotype MDR des lymphomes (131). La LRP aurait un rôle de redistribution intracellulaire de la chimiothérapie, diminuant ses effets (132).

Par ailleurs, la surexpression de la protéine Bcl-2 serait également un facteur important de diminution de fixation du ^{99m}Tc -MIBI au niveau cellulaire (81, 102, 107). A ce jour, les études publiées concernant l'évaluation thérapeutique des lymphomes comparée à la fixation lésionnelle de ^{99m}Tc -MIBI, dans le but d'évaluer la chimiorésistance (*via* les protéines d'efflux), ne prennent pas en compte l'expression de cette protéine. Dans notre étude, l'expression de Bcl-2 a été réalisée, sur quelques prélèvements (n=10) pour des patients atteints de lymphomes B ou folliculaires. Il ne s'agit pas d'une évaluation quantitative de la surexpression de Bcl-2 mais d'une évaluation binaire : présence ou absence de Bcl-2. Le nombre d'analyses réalisées pour l'instant est trop faible pour effectuer une analyse statistique fiable. Un complément d'analyse paraît judicieux.

Dans l'avenir, une analyse de l'expression de cette protéine sur les prélèvements ganglionnaires stockés pourrait également être envisagée, afin d'étudier sa corrélation avec les taux de fixation. L'expression des protéines d'efflux ou d'autres protéines impliquées dans la chimiorésistance pourraient être explorée par RT-PCR (ex : Bcl-2, LRP, protéines d'efflux autres que Pgp et MRP1 ...). Elles pourraient avoir un intérêt dans l'évaluation de la chimiorésistance, et par conséquent dans la personnalisation des traitements.

V) Conclusion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de la fixation ganglionnaire du ^{99m}Tc -MIBI par les lésions lymphomateuses sur la réponse à la chimiothérapie lors de l'évaluation intermédiaire. Cette étude portait sur 80 patients atteints *de novo* par un lymphome (34 LH, 46 LNH). L'évaluation qualitative et quantitative de la fixation n'a pas permis de trouver de corrélation entre la réponse thérapeutique et la fixation de ^{99m}Tc -MIBI pour les patients atteints de LH et de LNH.

Les objectifs secondaires consistaient en une évaluation de la valeur prédictive de la fixation du ^{99m}Tc -MIBI sur la réponse thérapeutique en fin de première ligne de traitement, la survie sans récurrence et la survie globale. Notre travail n'a pas mis en évidence de corrélation entre la fixation de ^{99m}Tc -MIBI initiale et la réponse thérapeutique de fin de première ligne. Il en est de même pour la survie globale et sans récurrence.

Les résultats concernant les LH concordent avec ceux trouvés par Lazarowski *et al* (5) qui avancent que la chimiorésistance des LH ne peut être explorée par cette méthode, de part l'infiltrat inflammatoire représentant la majorité du volume lésionnel. Le traceur utilisé n'est pas spécifique des cellules tumorales, il est également dépendant du flux sanguin donc des processus inflammatoires.

Les résultats obtenus pour les LNH concordent avec ceux obtenus par Ohta *et al* (116), mais différent des résultats obtenus par d'autres équipes aux populations plus limitées (10, 11, 117). Des différences méthodologiques pourraient être à l'origine de ces résultats, avec entre autres des délais d'acquisition différents, l'acquisition en double phase permettant une étude du wash-out, et une étude de l'expression de protéines d'efflux. Il est à noter que l'introduction de molécules relativement récentes telles que le rituximab, non substrat de protéines d'efflux, et la radiothérapie pourraient également être des facteurs influençant les résultats. Enfin, notre étude comportait une majorité de LNH de haut grade, or ceux-ci seraient moins adaptés à l'étude de la chimiorésistance que les lymphomes de bas grade selon Lazarowski *et al*. (122).

L'absence de significativité de nos résultats pour les LNH (46 patients) mériterait une étude complémentaire *in vitro* de l'expression des protéines d'efflux et de Bcl-2. La scintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI n'est pas un examen classiquement proposé en routine pour

l'évaluation de la chimiorésistance. Les études publiées demeurent divergentes concernant les résultats, les techniques utilisées et les traitements proposés aux patients. D'autres études seraient nécessaires afin de trouver les indications adéquates de ce type d'investigation, qui permettrait une personnalisation du traitement si les résultats s'avèrent fiables et reproductibles, pour certains types de lymphomes.

DOCUMENTS ANNEXES

Document annexe 1 : Groupes pronostiques de l'EORTC (16)

Tableau 8: Groupes pronostiques de l'EORTC (16) pour les lymphomes de Hodgkin de stade I-II

Groupe Favorable	Groupe défavorable
- Aucun des critères présents dans le groupe défavorable.	- Si au moins un des critères suivant est présent
	- Age \geq 50 ans
	- Nombre de territoires ganglionnaires atteints \geq 3
	- Index médiastino-thoracique \geq 35% et/ ou présence d'une masse bulky (\geq à 10cm)
	- Présence d'une symptomatologie B et vitesse de sédimentation $>$ 30 mm
	- Absence de symptomatologie B et vitesse de sédimentation $>$ 50 mm

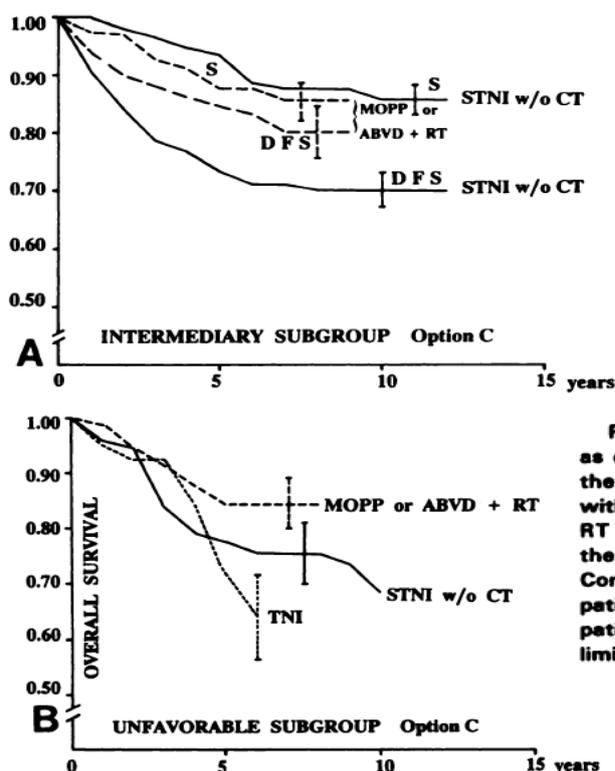


Fig 4. Computed DFS and total S in the subgroups of patients as defined in option C (Table 4). In the intermediary group (A), there is a large difference in DFS between patients initially treated with STNI without CT or with combination of multiagent CT and RT (3 MOPP-RT-3 MOPP or 3 ABVD-RT-3 ABVD). However, due to the efficacy of salvage treatment, there is no difference in total S. Conversely, in the unfavorable group (B), S is much higher in patients initially treated with multiagent CT and RT than in patients treated by STNI or TNI (error bars: 95% confidence limits).

Figure 11 : Courbe de survie globale selon les groupes pronostiques de l'EORTC (16; 19) courbes de survie globale (Kaplan-Meier) selon l'appartenance au groupe favorable ou défavorable.

Document annexe 2 : International Prognosis Score et courbe de survie selon les groupes favorables-défavorable.

Tableau 9 : International Prognosis Score (17) : Si au moins 3 critères sur les 7 sont présents, alors la maladie appartient au groupe pronostique défavorable selon l'IPS

<u>IPS = Facteurs pronostiques défavorables :</u>
Sexe masculin
Age > 45 ans
Stade IV
Albuminémie < 40g/L
Concentration d'hémoglobine < 10,5g/dl
Leucocytose > 15 000/ mm ³
Lymphopénie < 600/ mm ³ (ou taux de lymphocytes < 8 % des leucocytes)

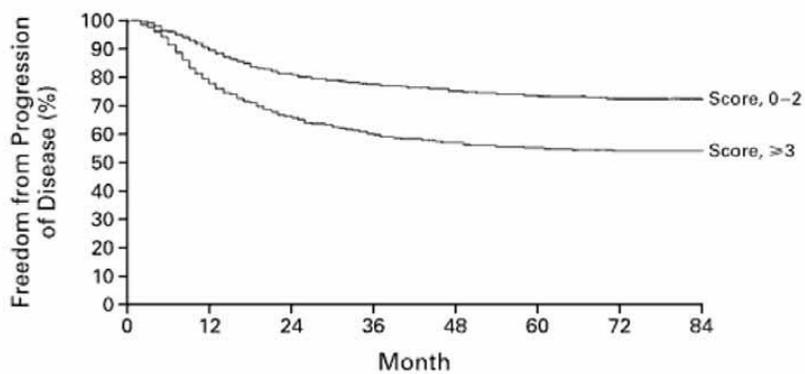


Figure 12: courbe de survie (Kaplan-Meier) selon les groupes pronostiques de l'IPS

(Pour un score 0-2 : Survie de 86% à 5 ans, Score ≥ 3 : Survie de 70% à 5 ans)

Document annexe 3 : Classification 2008 de L'O.M.S des lymphomes B, T et à cellules NK (133)

Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T
Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	Avec présentation le plus souvent leucémique
Leucémie prolymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale	Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)
<i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)^a</i>	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	<i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK^a</i>
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes (α , γ , μ)	Lymphome T périphérique sans autre spécification
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome T angio-immunoblastique
Plasmocytome extraosseux	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK ^{+a}
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK^{-a}</i>
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant)	Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire
Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome	Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal

Lymphomes B	Lymphomes T
primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires <i>in situ</i>)	
	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané ^a	Lymphome hépatosplénique
Lymphome du manteau	Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant ^a
Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)	Lymphome d'allure hydroa vacciniiforme ^a
Lymphome B riche en cellules T/histiocytes ^a	Avec présentation cutanée
Lymphome B médiastinal (thymique)	Mycosis fungoïde
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) ^a	Syndrome de Sézary
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central ^a	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphome intravasculaire	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papulose lymphomatoïde)
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ^a	Lymphome primitif cutané gamma/delta ^a
Granulomatose lymphomatoïde	<i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+^a</i>
<i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé^a</i>	<i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+^a</i>
Lymphome à grandes cellules ALK+ ^a	
Lymphome plasmoblastique	
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de	

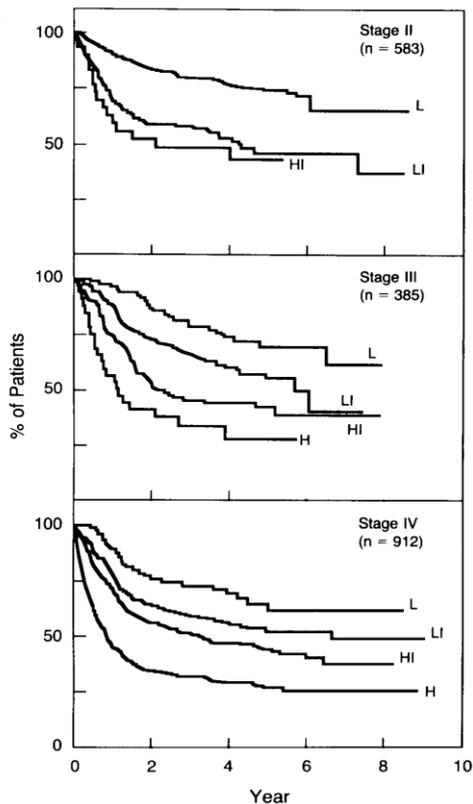
Lymphomes B	Lymphomes T
Castleman multicentrique	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt ^a	
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique ^a	
Syndrome lymphoprolifératif posttransplantation	Syndrome lymphoprolifératif posttransplantation
Hyperplasie plasmocytaire	
Prolifération de type mononucléose infectieuse	Prolifération monomorphe post-transplantation
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-	

^a Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Document annexe 4 : IPI, aaIPI, et IPI révisé

Tableau 10 : IPI : Index pronostique des lymphomes B à grandes cellules (31, 134)

International Prognostic Index (IPI)
<u>Facteurs pronostiques défavorables :</u>
- Age \geq 60 ans
- OMS \geq 2
- Stade III ou IV
- Nombre de localisations extra ganglionnaires \geq 2
- Taux de LDH > normale
Groupes pronostiques :
- Risque faible : 0 à 1 facteur pronostic
- Risque intermédiaire faible : 2 facteurs de mauvais pronostic
- Risque intermédiaire modéré : 3 facteurs de mauvais pronostic
- Risque élevé : 4 à 5 facteurs de mauvais pronostic



L : Low Risk (risque faible),

LI : Low Intermediate Risk (risque intermédiaire faible),

HI : High Intermediate Risk (risque intermédiaire élevé),

H : High Risk (haut risque).

Figure : Courbe de survie globale (Kaplan-Meier) pour 1880 patients ayant des stades II, III, et IV selon la classification d'Ann Arbor, suivant les 4 groupes de risques définis par l'IPI. (134)

Tableau 11 : Index ajusté à l'âge pour les patients de moins de 60 ans : Index pronostique des lymphomes B à grandes cellules (31)

<i>aaIPI (Index ajusté à l'âge pour les patients de moins de 60 ans)</i>
Facteurs pronostiques défavorables :
- OMS ≥ 2
- Stade III ou IV
- Taux de LDH > normale
Groupes pronostiques:
- Risque faible : 0 facteur de mauvais pronostic
- Risque intermédiaire faible : 1 facteur de mauvais pronostic
- Risque intermédiaire modéré : 2 facteurs de mauvais pronostic
- Risque élevé : 3 facteurs de mauvais pronostic

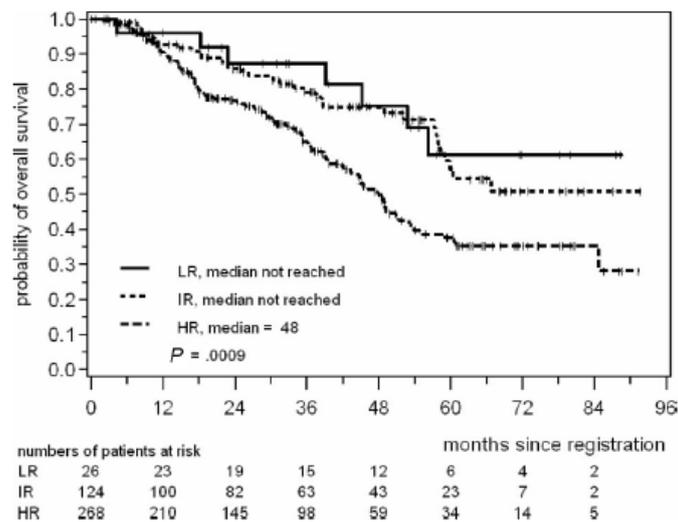
Tableau 12 : Index IPI révisé : Index pronostique des lymphomes B à grandes cellules (31)

Index IPI révisé (révisé depuis l'introduction du Rituximab)
Facteurs pronostiques défavorables :
- Age ≥ 60 ans
- OMS ≥ 2
- Stade III ou IV
- Nombre de localisations extra-ganglionnaires ≥ 2
- Taux de LDH > normale
Groupes pronostiques :
- risque faible : 0 facteur de mauvais pronostic
- risque intermédiaire : 1 à 2 facteurs de mauvais pronostic
- risque élevé ≥ 3 facteurs de mauvais pronostic

Document annexe 5 : Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Tableau 13 Index pronostique des lymphomes folliculaires (135)

FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index
Facteurs pronostiques défavorables :
- Age \geq 60 ans
- Stade III ou IV
- Atteinte ganglionnaire \geq 4 aires distinctes (différentes des aires décrites par Kaplan)
- Taux de LDH $>$ normale
- Anémie avec Hb $<$ 12g/dL
Groupes pronostiques :
- risque faible : 0 à 1facteur de mauvais pronostic
- risque intermédiaire : 2 facteurs de mauvais pronostic
- risque élevé \geq 3 facteurs de mauvais pronostic



Courbes de survie globale (Kaplan-Meier) pour les patients atteints de lymphome du manteau selon l'appartenance aux groupes risque faible / risque modéré ou risque élevé de l'index pronostique FLIPI

Document annexe : Critères de CHESON (2007) (44).

La rémission complète est constatée si les critères suivants sont présents :

1) Disparition complète de toute preuve clinique de maladie et symptômes en relation avec la maladie s'ils étaient présents avant la thérapie.

2a) Pour les lymphomes typiquement avides en ^{18}F FDG : pour les patients n'ayant pas bénéficié de TEP avant traitement ou si la TEP est positive avant le traitement, une masse résiduelle constatée (quelque soit sa taille) après traitement est acceptable pour considérer les patient en rémission complète sous réserve que celle ci soit négative au TEP.

2 b) Pour les lymphomes d'avidité variable au ^{18}F FDG / ou d'avidité inconnue : pour les patients sans évaluation par TEP avant traitement ou si le TEP avant traitement était négatif, les atteintes ganglionnaires ou les masses ganglionnaires doivent avoir retrouvé une taille normale (inférieure a 1,5 cm pour leur plus grande dimension, pour des ganglions supérieure a cette mesure avant traitement). Les ganglions précédemment concernés qui mesuraient de 1,1 à 1,5 cm de plus grand axe et plus de 1 cm dans leur petit axe (axe le plus court) avant le traitement doivent atteindre taille inférieure à 1 cm après le traitement.

La rate et/ ou le foie, s'ils ont été considéré comme étant augmenté de taille avant traitement sur la base d'un examen clinique, ou sur les coupes scanographiques, ne devrait plus être palpable à l'examen clinique, et retrouver une taille normale sur les examens d'imagerie, les nodules liés aux lymphomes doivent avoir disparus.

Toutefois, la détermination d'une atteinte splénique n'est pas toujours fiable, n puisqu'une rate de taille normale peut être atteinte par le lymphome. Alors qu'une splénomégalie peut être en rapport avec des variations anatomiques et varier selon le volume sanguin, l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques ou d'autres causes extérieures au lymphome.

- S'il existe une atteinte médullaire constatée avant traitement, l'infiltration doit avoir disparu lors d'une biopsie ostéomédullaire de contrôle ultérieure. Si l'échantillon biopsique est négatif, une analyse immuno-histochimique complémentaire doit également être négative.

La rémission partielle : la constatation d'une rémission partielle nécessite la présence de l'**intégralité** des critères suivants :

Diminution d'au moins 50% de la somme des produits des diamètres de six des plus grands nœuds dominants ou les masses ganglionnaires. Ces adénopathies ou masses ganglionnaires doivent être sélectionnées en fonction de tous les éléments suivants :

- Ils doivent être clairement mesurables dans deux dimensions perpendiculaires. Si possible provenir de régions différentes du corps et doivent inclure des aires ganglionnaires médiastinales et rétro-péritonéales si une atteinte de ces sites est constatée.
- Une augmentation de taille ne doit être observée pour les autres nodules.
- Aucune augmentation de taille de la rate ou du foie ne doit être constatée.

- Les nodules hépatiques ou spléniques doivent avoir régressé d'au moins 50% de la somme des produits des diamètres, ou, pour les nodules isolés, du plus grand diamètre transverse.
- Aucune nouvelle localisation ne doit être observée.

Les lymphomes avides de ^{18}F FDG évalués sans TEP initiale prétraitement ou si le TEP scan était positif avant la thérapie : le TEP de fin de traitement doit être positive dans au moins un des sites précédemment concerné par l'atteinte lymphomateuse.

Pour les atteintes lymphomateuses de fixation variable de ^{18}F FDG ou d'avidité au ^{18}F FDG inconnue ; les patients sans évaluation TEP initiale (prétraitement), ou si la TEP initiale est négative ; les critères scanographiques doivent être utilisés.

Pour les patients qui présentent un lymphome folliculaire ou un lymphome du manteau, un PET scan est seulement indiqué dans une ou deux (au plus) lésions résiduelles qui auraient régressées de plus de 50% sur le scanner X de contrôle, ceux ayant plus de deux lésions résiduelles sont peu susceptibles d'être négatifs à l'évaluation TEP et doivent être considérés comme répondeurs partiels.

La stabilité des lésions : La stabilité des lésions (stable disease) est définie comme suit :

- Un patient est considéré comme étant stable quand il ou elle ne parvient pas à atteindre les critères nécessaires pour être classé en RC ou en RP, mais ne remplit pas les critères pour être considéré comme étant atteint d'une maladie progressive.
- Pour les lymphomes fixant de façon avide le FDG: la TEP doit être positive sur les sites atteints initialement, sans apparition de nouveau site lymphomateux constaté au TEP ou au scanner X.
- Pour les lymphomes fixant de façon variable le ^{18}F FDG ou les lymphomes de fixation variable, pour les patients sans TEP d'évaluation initiale ou si le TEP pré traitement était négatif, il ne doit être constaté aucun changement de taille sur les lésions initialement décrites lors du scanner de contrôle.

Rechute (après rémission complète) / Maladie progressive (après rémission partielle, ou stable)

- Les ganglions lymphatiques doivent être considérés comme anormaux si leur plus grand axe est supérieur à 1,5 cm, indépendamment de l'axe court. Si un ganglion lymphatique a un grand axe compris entre 1,1 et 1,5 cm, il doit être considéré comme anormal si son axe court fait plus de 1cm. Les ganglions inférieurs à 1cm x 1cm ne seront pas considérés comme anormaux pour une rechute ou une maladie progressive.
- Apparition de toute nouvelle lésion de plus de 1,5 cm dans n'importe quel axe pendant ou à la fin du traitement, même si d'autres lésions sont en diminution de taille. Augmentation de la fixation du ^{18}F FDG dans un site non atteint lors des précédents examens ne doit être considérée comme une rechute ou une progression qu'après confirmation avec une autre modalité d'imagerie. Pour des patients n'ayant eu aucun antécédent d'atteinte pulmonaire lymphomateuse, l'identification de nodules pulmonaires d'apparition récente est généralement en rapport avec une pathologie

bénigne. Donc, avant toute décision thérapeutique, une confirmation histologique est nécessaire.

- Une augmentation d'au moins 50% par rapport au nadir de la somme des produit des diamètres des ganglions précédemment analysés ou concernant un ganglion isolé pathologique considéré, ou la taille d'autres lésions (ex : nodules spléniques, hépatiques). Un ganglion lymphatique pathologique progresse si les dimensions de son petit axe doit augmenter d'au moins 50% ou doit avoir une taille supérieure à 1,5cm dans son plus grand axe.
- Une augmentation d'au moins 50% du plus grand axe de ganglions isolés identifiés comme pathologique sur un précédent examen, qui possèdent une dimension d'au moins 1cm dans leur axe le plus court.
- Les lésions doivent être positives au TEP si elles concernent les lésions lymphomateuses typiquement avides en ¹⁸FDG ou si la lésions était positive au TEP avant traitement, a moins que la lésion soit de taille inférieure à la résolution des systèmes TEP actuels (≤1,5cm de plus grand axe au scanner X).
- Les atteintes extra ganglionnaires sont évaluées d'une manière similaire à celle ci concernant les atteintes ganglionnaires. Pour les recommandations de Cheson, la rate est considérée comme une lésion ganglionnaire. Les atteintes non évaluables (ex : épanchement pleuraux, lésions osseuses) sont enregistrées comme présent ou absent.

Recommended Timing of PET (PET/CT) Scans in Lymphoma Clinical Trials				
Histology	Pretreatment	Mid-Treatment	Response Assessment	Post-Treatment Surveillance
Routinely FDG avid				
DLBCL	Yes*	Clinical trial	Yes	No
HL	Yes*	Clinical trial	Yes	No
Follicular NHL	No†	Clinical trial	No†	No
MCL	No†	Clinical trial	No†	No
Variably FDG avid				
Other aggressive NHLs	No†	Clinical trial	No‡	No
Other indolent NHLs	No†	Clinical trial	No‡	No

Abbreviations: PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; FDG, [¹⁸F]fluorodeoxyglucose; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; HL, Hodgkin's lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; MCL, mantle-cell lymphoma; ORR, overall response rate; CR, complete remission.
 *Recommended but not required pretreatment.
 †Recommended only if ORR/CR is a primary study end point.
 ‡Recommended only if PET is positive pretreatment.

Document annexe 7 : Substrats de Pgp d'après Jerdi *et al.* (128)

Substrats

Anticancéreux

Amsacrine
Colchicine
Docétaxel
Etoposide
Imatinib
Irinotécan
Ivermectine
Paclitaxel
Ténaposide
Topotécan
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine
Vindésine

Antibiotiques

Actinomycine
Azithromycine
Ciprofloxacine
Dactinomycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Epirubicine
Erythromycine
Lévofloxacine
Mitomycine
Mitoxantrone
Rifampicine
Sparfloxacine
Tétracycline

Cardiovasculaires

Acébutolol
Atorvastatine
Céliprolol
Digitoxine
Digoxine
Diltiazem

Losartan
Lovastatine
Mibéfradil
Phénytoïne
Quinidine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Amprénavir
Indivavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Zidovudine

Opioides

Lopéramide
Méthadone
Morphine

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Sirolimus
Tacrolimus

Hormones

Cortisol
Dexaméthasone
Estradiol
Hydrocortisone
Prednisolone

Autres

Cimétidine
Dompéridone
Fexofénadine
Méfloquine
Ondansétron

Phénobarbital
Ranitidine
Terféndine

Inhibiteurs

Anticancéreux

Etoposide
Ivermectine
Tamoxifène
Vinblastine
Vincristine

Antibiotiques

Azithromycine
Clarithromycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Erythromycine

Cardiovasculaires

Acébutolol
Amiodarone
Atorvastatine
Céliprolol
Dipyridamole
Félodipine
Lovastatine
Mibéfradil
Nicardipine
Nifédipine
Quinidine
Quinine
Simvastatine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Indinavir
Nelfinavir
Ritonavir

Saquinavir

Antifongiques

Itraconazole
Kétoconazole

Opioides

Lopéramide
Méthadone

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Tacrolimus

Antidépresseurs

Fluoxétine
Paroxétine
Sertraline

Autres

Bromocriptine
Fexofénadine
Jus de pample-
mousse
Méfloquine
Progesterone
Spiro lactone
Terféndine

Inducteurs

Dexaméthasone
Efavirenz
Millepertuis
Réserpine
Rifampicine

Document annexe 8: Substrats de MRP 1, d'après Kruh *et al.* (4)

Anticancer drugs

- *Vinca* alkaloids (vinblastine and vincristine)
- Anthracyclines (doxorubicin and daunorubicin)
- Epipodophyllotoxins (etoposide and teniposide)
- Camptothecins (topotecan and irinotecan)
- Methotrexate

Metalloids

- Sodium arsenate
- Sodium arsenite
- Potassium antimonite

Peptides

- Glutathione (GSH, GSSG)

Glutathione conjugates

- Leukotrienes C₄, D₄ and E₄
- Prostaglandin A₂-SG
- Hydroxynonenal-SG
- Aflatoxin B₁-epoxide-SG
- Melphalan-SG
- Cyclophosphamide-SG
- Doxorubicin-SG

Sulfate conjugates

- Estrone-3-sulfate
- Dehydroepiandrosterone-3-sulfate
- Sulfatolithocholyl taurine

Pesticides

- Fenitrothion
- Methoxychlor

Toxins

- Aflatoxin B₁

Glucuronide conjugates

- Glucuronosylbilirubin
- Estradiol-17- β -D-glucuronide
- Etoposide-glucuronide
- NS-38-glucuronide

HIV protease inhibitors

- Ritonavir
- Saquinavir

Tyrosine kinase inhibitors

- Imatinib mesylate
- Gefitinib

Fluorescent compounds

- Calcein
- Fluo-3
- BCECF

Antibiotics

- Difloxacin
- Grepafloxacin

Folates

- Folic acid
- L-leucovorin

Natural products

- Curcuminoids

Annexe 9 : Dosimétrie du ^{99m}Tc-MIBI

Les calculs dosimétriques réalisés sur un patient de 70 Kg après injection intraveineuse ^{99m}Tc-MIBI sont extraits de la publication CIPR n° 62 (89). L'équivalent de dose efficace après administration de 1000 MBq chez l'adulte (activité maximale recommandée) est estimé à de 8,5 mSv au repos. Estimation des doses de radiations absorbées en mGy/MBq injection du sestamibi (^{99m}Tc)

ORGANE	AU REPOS	SOUS STIMULATION (exercice physique)
Cerveau	5,20.10 ⁻³	4,40.10 ⁻³
Côlon	2,70.10 ⁻²	2,20.10 ⁻²
Estomac	6,50.10 ⁻³	5,90.10 ⁻³
Foie	1,10.10 ⁻²	9,20.10 ⁻³
Glandes salivaires	1,40.10 ⁻²	9,20.10 ⁻³
Intestin grêle	1,50.10 ⁻²	1,20.10 ⁻²
Moelle osseuse	5,50.10 ⁻³	5,00.10 ⁻³
Muscles	2,90.10 ⁻³	3,20.10 ⁻³
Œsophage	4,10.10 ⁻³	4,00.10 ⁻³
Ovaires	9,10.10 ⁻³	8,10.10 ⁻³
Pancréas	7,70.10 ⁻³	6,90.10 ⁻³
Paroi cardiaque	6,30.10 ⁻³	7,20.10 ⁻³
Paroi vésicule biliaire	3,90.10 ⁻²	3,30.10 ⁻²
Paroi vésicale	1,10.10 ⁻²	9,80.10 ⁻³
Peau	3,10.10 ⁻³	2,90.10 ⁻³
Poumons	4,60.10 ⁻³	4,40.10 ⁻³
Reins	3,60.10 ⁻²	2,60.10 ⁻²
Seins	3,80.10 ⁻³	3,40.10 ⁻³
Sigmoïde	1,90.10 ⁻²	1,60.10 ⁻²
Surface osseuse	8,20.10 ⁻³	7,80.10 ⁻³
Surrénales	7,50.10 ⁻³	6,60.10 ⁻³
Testicules	3,80.10 ⁻³	3,70.10 ⁻³
Thymus	4,10.10 ⁻³	4,00.10 ⁻³
Thyroïde	5,30.10 ⁻³	4,40.10 ⁻³
Utérus	7,80.10 ⁻³	7,20.10 ⁻³
Autres organes	3,10.10 ⁻³	3,30.10 ⁻³
Dose efficace (mSv/MBq)	8,50.10 ⁻³	7,50.10 ⁻³

Document annexe 10 a: Formulaire d'information des personnes sollicitées

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude destinée à évaluer une nouvelle méthode de prédiction de la réponse au traitement de votre maladie hématologique.

Nous sollicitons donc votre participation pour cette étude, ce qui consiste à bénéficier d'une scintigraphie au ^{99m}Tc -MIBI afin d'enregistrer si votre maladie fixe le ^{99m}Tc -MIBI, qui pourrait prédire la sensibilité de votre maladie aux traitements. Cet examen d'imagerie est non invasif et indolore. Il implique uniquement de rester immobile et allongé environ 30 minutes sous la machine pour réaliser les images. Un prélèvement sanguin sera réalisé pour l'analyse des gènes impliqués dans la résistance aux traitements. Tous les résultats vous concernant vous seront communiqués. Ces résultats seront tenus confidentiels et votre nom ne paraîtra pas sur les documents scientifiques des résultats de l'étude, en conformité avec la loi actuelle réglementant la recherche biomédicale. Le protocole d'investigation a été soumis et approuvé par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la Région Limousin. Le promoteur de l'étude a souscrit une assurance conformément à la loi Huriet. Vous avez la possibilité de vous retirer à tout moment de l'étude si vous le désirez, sans que ceci compromette en quoi que ce soit les soins qui vous seront délivrés.

«Informatique et Libertés » (article 40) s'exerce à tout moment auprès du médecin de mon choix.

J'ai reçu copie du présent document, ai été informé(e) qu'une copie serait conservée par l'investigateur, une autre dans le dossier médical et une autre par le CHU de Limoges et j'y consens.

L'investigateur

Le(La) patient(e)

Fait à Limoges, le |__|__| |__|__| |__|__|

Fait à Limoges, le |__|__| |__|__| |__|__|

Signature de l'investigateur

Signature du (de la) patient(e)

Documents annexes 11: Formulaire de recueil de consentement pour une étude génétique à des fins médicales

Une étude génétique à des fins médicales sera parallèlement menée.

Cette analyse repose sur l'étude de mon patrimoine génétique (ADN). Une prise de sang sera effectuée à cet effet. Celle-ci ne pourra pas être utilisée à une autre fin sans mon accord préalable.

Je soussigné(e).....

- Atteste que conformément aux prescriptions des lois n°94-653 et 941-654 du 29 Juillet 1994, j'ai donné mon accord pour que soit effectuée une analyse génétique à partir d'une prise de sang.

- Atteste ne pas vouloir participer à cette étude génétique à des fins médicales et refuse le prélèvement spécifique pour cette étude génétique.

Fait à Limoges, le |__|__| |__|__| |__|__|, Signature du patient :

Glossaire

aaIPI : Index ajusté à l'âge pour les patients de moins de 60 ans

ABC : (ATP-Binding-Cassette)

ABVD : Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, et Dacarbazine.

ALARA : As Low As Reasonably Achievable, qui se traduirait en français par « *Aussi bas que raisonnablement possible* »

AMM : autorisation de mise sur le marché.

ATP : Adénosine TriPhosphate

BDF : Bruit de fond

BOM : Biopsie ostéomédullaire.

BEACOPP : Bleomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin (Vincristine), Procarbazine, Prednisone.

CHOP : Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

CPNAPC : Cancer pulmonaire non à petites cellules.

DCLB : lymphome B à grandes cellules

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Gy : Gray = Joule /Kg

IC : intervalle de confiance

IFRT: Involved Field Radiotherapy

INRT: Involved Nodal Radiotherapy

INVS : Institut National de Veille Sanitaire.

IPI : International Prognostic Index

IPS : International Prognosis Score

LDH : Lactico-deshydrogenase

LH: lymphome hodgkinien

LNH: lymphome non hodgkinien

MALT: Mucosal associated lymphoid tissue / Tissus Lymphoïde associé aux muqueuses

Mbq: Mega- Becquerel

MSD: membrane-spanning domain

OMS: organisation Mondiale de la Santé

PHRC : protocole hospitalier de recherche clinique

TDM: Tomodensitométrie

T/BDF: Signal Tumoral normalisé par le bruit de fond

REAL: Revised European American Lymphoma*

RT-PCR: Transcriptase Reverse –Polymerase Chain Reaction

SPECT: Single-photon emission computed tomography

SUV: Standardized Uptake Value

VIH: Virus de l'Immunodéficience Acquise.

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

VS : Vitesse de Sédimentation

WHO: World Health Organisation (= O.M.S)

Bibliographie

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*. 2010 déc 15;127(12):2893–917.
2. Maynadié M, Janoray I, Monnereau A. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 - Maladie de Hodgkin - INVS 2008 [Internet]. 2008 [cité 2011 juin 29]; Available from: http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm
3. Sharom FJ. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics*. 2008 janv;9(1):105–27.
4. Kruh GD, Belinsky MG. The MRP family of drug efflux pumps. *Oncogene*. 2003 oct 20;22(47):7537–52.
5. Lazarowski A, Dupont J, Fernández J, Garay G, Florín A, Solimano J, et al. 99mTc-SESTAMIBI uptake in malignant lymphomas. Correlation with chemotherapy response. *Lymphat Res Biol*. 2006;4(1):23–8.
6. Zhou J, Higashi K, Ueda Y, Kodama Y, Guo D, Jisaki F, et al. Expression of multidrug resistance protein and messenger RNA correlate with (99m)Tc-MIBI imaging in patients with lung cancer. *J. Nucl. Med*. 2001 oct;42(10):1476–83.
7. Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, Ruacan S, Sayek I, Baltali E, et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J. Nucl. Med*. 1997 juill;38(7):1003–8.
8. Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, Kouyoumdjian JC, Vilcoq J. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med*. 1996 août;23(8):980–6.
9. Song H-C, Lee J-J, Bom H-S, Chung I-J, Kim H-J, Park Y-K, et al. Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy as a therapeutic predictor in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2003 juin;28(6):457–62.
10. Liang J-A, Shiao Y-C, Yang S-N, Lin F-J, Kao A, Lee C-C. Prediction of chemotherapy response in untreated malignant lymphomas using technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scan: comparison with P-glycoprotein expression and other prognostic factors. A preliminary report. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2002 avr;32(4):140–5.
11. Kao CH, Tsai SC, Wang JJ, Ho YJ, Ho ST, Changlai SP. Evaluation of chemotherapy response using technetium-99m-sestamibi scintigraphy in untreated adult malignant lymphomas and comparison with other prognosis factors: a preliminary report. *Int. J. Cancer*. 2001 juill 20;95(4):228–31.
12. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol*. 2002;13 Suppl 4:147–52.
13. Tsang RW, Hodgson DC, Crump M. Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer*. 2006 juin;30(3):107–58.
14. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971 nov;31(11):1860–1.
15. 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. *J. Clin. Oncol*. 1989 nov;7(11):1630–6.
16. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials:

- 1964-1987. *Blood*. 1989 janv;73(1):47-56.
17. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1998 nov 19;339(21):1506-14.
 18. Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé MA. [Hodgkin's Lymphoma]. *Cancer Radiother.* 2010 nov;14 Suppl 1:S198-209.
 19. Foyil KV, Bartlett NL. Anti-CD30 Antibodies for Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2010 juill;5(3):140-7.
 20. Jóna A, Khaskhely N, Buglio D, Shafer JA, Derenzini E, Bollard CM, et al. The histone deacetylase inhibitor entinostat (SNDX-275) induces apoptosis in Hodgkin lymphoma cells and synergizes with Bcl-2 family inhibitors. *Experimental Hematology* [Internet]. 2011 juill 20 [cité 2011 sept 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767511>
 21. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, Broccoli A, Puccini B, Castagnoli A, et al. Early interim (18)F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [Internet]. 2011 sept 6 [cité 2011 sept 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21894546>
 22. Evans WC, Gilmore D, English J. The Role of PET and PET/CT in Managing the Care of Lymphoma Patients. *J Nucl Med Technol.* 2011 sept;39(3):190-4.
 23. Girinsky T, Ghalibafian M, Paumier A. [Hodgkin lymphoma: evolution and dilemma in radiation treatments]. *Cancer Radiother.* 2009 oct;13(6-7):479-81.
 24. Yahalom J. Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J.* 2009 avr;15(2):155-60.
 25. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, Van Der Maazen R, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol.* 2008 août;88(2):202-10.
 26. Yahalom J. Don't throw out the baby with the bathwater: on optimizing cure and reducing toxicity in Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006 févr 1;24(4):544-8.
 27. Specht L. FDG-PET scan and treatment planning for early stage Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol.* 2007 nov;85(2):176-7.
 28. Yahalom J. Transformation in the use of radiation therapy of Hodgkin lymphoma: new concepts and indications lead to modern field design and are assisted by PET imaging and intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Eur J Haematol Suppl.* 2005 juill;(66):90-7.
 29. Chan JK. The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future. *Hematol Oncol.* 2001 déc;19(4):129-50.
 30. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;;523-31.
 31. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007 mars 1;109(5):1857-61.
 32. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994 janv 15;83(2):435-45.
 33. Vinnicombe SJ, Reznick RH. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003 juin;30 Suppl 1:S42-55.
 34. Fishman EK, Kuhlman JE, Jones RJ. CT of lymphoma: spectrum of disease. *Radiographics.* 1991 juill;11(4):647-69.

35. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur. Respir. J.* 1997 juill;10(7):1547–51.
36. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, 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 mars 1;91(5):889–99.
37. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999 avr;17(4):1244.
38. Hicks RJ, Mac Manus MP, Seymour JF. Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2005 juill;35(3):165–75.
39. Raanani P, Shasha Y, Perry C, Metser U, Naparstek E, Apter S, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann. Oncol.* 2006 janv;17(1):117–22.
40. Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J. Nucl. Med.* 2005 juin;46(6):958–63.
41. Jerusalem G, Beguin Y, Najjar F, Hustinx R, Fassotte MF, Rigo P, et al. Positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann. Oncol.* 2001 juin;12(6):825–30.
42. Blum RH, Seymour JF, Wirth A, MacManus M, Hicks RJ. Frequent impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2003 juin;4(1):43–9.
43. Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2006 août;47(8):1326–34.
44. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007 févr 10;25(5):579–86.
45. la Fougère C, Hundt W, Bröckel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, et al. Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006 déc;33(12):1417–25.
46. Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomez-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2006 nov;135(3):293–302.
47. Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L. Positron emission tomography/computed tomography in the management of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2006 août;35(4):151–63.
48. la Fougère C, Pfluger T, Schneider V, Hacker M, Bröckel N, Morhard D, et al. Restaging of patients with lymphoma. Comparison of low dose CT (20 mAs) with contrast enhanced diagnostic CT in combined [18F]-FDG PET/CT. *Nuklearmedizin.* 2008;47(1):37–42.
49. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, Seifert B, Stumpe KDM, von Schulthess GK, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging--do we need contrast-enhanced CT? *Radiology.* 2004 sept;232(3):823–9.
50. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, 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 févr 10;25(5):571–8.

51. Rahmouni A, Montazel J-L, Divine M, Lepage E, Belhadj K, Gaulard P, et al. Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 déc;229(3):710–7.
52. Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer*. 2002 févr 15;94(4):879–88.
53. Nagengast WB, Oude Munnink TH, Dijkers ECF, Hospers GAP, Brouwers AH, Schröder CP, et al. Multidrug resistance in oncology and beyond: from imaging of drug efflux pumps to cellular drug targets. *Methods Mol. Biol.* 2010;596:15–31.
54. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, Willingham M, Lai SL, Gazdar A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989 janv 18;81(2):116–24.
55. Dassa E, Bouige P. The ABC of ABCS: a phylogenetic and functional classification of ABC systems in living organisms. *Res. Microbiol.* 2001 mai;152(3-4):211–29.
56. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1976 nov 11;455(1):152–62.
57. Cole SP, Bhardwaj G, Gerlach JH, Mackie JE, Grant CE, Almquist KC, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science*. 1992 déc 4;258(5088):1650–4.
58. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998 déc 22;95(26):15665–70.
59. Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu. Rev. Biochem.* 2002;71:537–92.
60. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu. Rev. Med.* 2002;53:615–27.
61. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat. Rev. Cancer*. 2002 janv;2(1):48–58.
62. Chen CJ, Chin JE, Ueda K, Clark DP, Pastan I, Gottesman MM, et al. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell*. 1986 nov 7;47(3):381–9.
63. Dizdarevic S, Peters AM. Imaging of multidrug resistance in cancer. *Cancer Imaging*. 2011;11:1–8.
64. Buschman E, Arceci RJ, Croop JM, Che M, Arias IM, Housman DE, et al. *mdr2* encodes P-glycoprotein expressed in the bile canalicular membrane as determined by isoform-specific antibodies. *J. Biol. Chem.* 1992 sept 5;267(25):18093–9.
65. Flens MJ, Zaman GJ, van der Valk P, Izquierdo MA, Schroeijers AB, Scheffer GL, et al. Tissue distribution of the multidrug resistance protein. *Am. J. Pathol.* 1996 avr;148(4):1237–47.
66. Bréchet JM, Hurbain I, Fajac A, Daty N, Bernaudin JF. Different pattern of MRP localization in ciliated and basal cells from human bronchial epithelium. *J. Histochem. Cytochem.* 1998 avr;46(4):513–7.
67. St-Pierre MV, Serrano MA, Macias RI, Dubs U, Hoechli M, Lauper U, et al. Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000 oct;279(4):R1495–503.
68. Van Luyn MJ, Müller M, Renes J, Meijer C, Scheper RJ, Nienhuis EF, et al. Transport of glutathione conjugates into secretory vesicles is mediated by the multidrug-resistance protein 1. *Int. J. Cancer*. 1998 mars 30;76(1):55–62.
69. Ishikawa T, Akimaru K, Nakanishi M, Tomokiyo K, Furuta K, Suzuki M, et al. Anti-cancer-prostaglandin-induced cell-cycle arrest and its modulation by an inhibitor of the ATP-

dependent glutathione S-conjugate export pump (GS-X pump). *Biochem. J.* 1998 déc 15;336 (Pt 3):569–76.

70. Cole SP, Chanda ER, Dicke FP, Gerlach JH, Mirski SE. Non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in a small cell lung cancer cell line: evidence for decreased susceptibility to drug-induced DNA damage and reduced levels of topoisomerase II. *Cancer Res.* 1991 juill 1;51(13):3345–52.

71. Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG. Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MRP) increases resistance to natural product drugs. *Cancer Res.* 1994 janv 15;54(2):357–61.

72. Mirski SE, Cole SP. Multidrug resistance-associated antigens on drug-sensitive and -resistant human tumour cell lines. *Br. J. Cancer.* 1991 juill;64(1):15–22.

73. Almquist KC, Loe DW, Hipfner DR, Mackie JE, Cole SP, Deeley RG. Characterization of the M(r) 190,000 multidrug resistance protein (MRP) in drug-selected and transfected human tumor cell. *Cancer Res.* 1995 janv 1;55(1):102–10.

74. Flens MJ, Izquierdo MA, Scheffer GL, Fritz JM, Meijer CJ, Scheper RJ, et al. Immunochemical detection of the multidrug resistance-associated protein MRP in human multidrug-resistant tumor cells by monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 1994 sept 1;54(17):4557–63.

75. Li L, Su L-ping, Ma L, Zhao J, Zhu L, Zhou Y-an. [Expression and significance of P-gp/mdr1 mRNA, MRP and LRP in non-Hodgkin's lymphoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2009 mars;31(3):199–202.

76. Leier I, Jedlitschky G, Buchholz U, Cole SP, Deeley RG, Keppler D. The MRP gene encodes an ATP-dependent export pump for leukotriene C4 and structurally related conjugates. *J. Biol. Chem.* 1994 nov 11;269(45):27807–10.

77. Young LC, Campling BG, Voskoglou-Nomikos T, Cole SP, Deeley RG, Gerlach JH. Expression of multidrug resistance protein-related genes in lung cancer: correlation with drug response. *Clin. Cancer Res.* 1999 mars;5(3):673–80.

78. Paul S, Belinsky MG, Shen H, Kruh GD. Structure and in vitro substrate specificity of the murine multidrug resistance-associated protein. *Biochemistry.* 1996 oct 22;35(42):13647–55.

79. Kuwano M, Toh S, Uchiumi T, Takano H, Kohno K, Wada M. Multidrug resistance-associated protein subfamily transporters and drug resistance. *Anticancer Drug Des.* 1999 avr;14(2):123–31.

80. Versantvoort CH, Bagrij T, Wright KA, Twentyman PR. On the relationship between the probenecid-sensitive transport of daunorubicin or calcein and the glutathione status of cells overexpressing the multidrug resistance-associated protein (MRP). *Int. J. Cancer.* 1995 déc 11;63(6):855–62.

81. Moretti J-L, Hauet N, Caglar M, Rebillard O, Burak Z. To use MIBI or not to use MIBI? That is the question when assessing tumour cells. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005 juill;32(7):836–42.

82. Listewnik MH, Birkenfeld B, Piwowarska-Bilska H, Cichoń-Bańkowska K, Iglińska-Wagner L, Watrak W, et al. The application of SPECT/CT scintigraphy with MIBI-Tc^{99m} in the diagnosis of thyroid nodules - a preliminary report. *Endokrynol Pol.* 2010 oct;61(5):422–6.

83. Cheng X, Li Y, Xu Z, Li D, Wang J. A meta-analysis of 99mTc-MIBI SPECT for detection of recurrent glioma after radiation therapy. *J Clin Neurosci.* 2011 mars;18(3):307–12.

84. Maffioli L, Steens J, Pauwels E, Bombardieri E. Applications of 99mTc-sestamibi in oncology. *Tumori.* 1996 févr;82(1):12–21.

85. Sohaib M, Wiqar MA, Ali MK, Hussain F, Umer-i-Farooq. A single (99m)Tc-MIBI

- study to predict response to neoadjuvant treatment in sarcoma patients. *Hell J Nucl Med.* 2011 août;14(2):140–5.
86. Burak Z, Ersoy O, Moretti JL, Erinc R, Ozcan Z, Dirlik A, et al. The role of 99mTc-MIBI scintigraphy in the assessment of MDR1 overexpression in patients with musculoskeletal sarcomas: comparison with therapy response. *Eur J Nucl Med.* 2001 sept;28(9):1341–50.
87. Moretti JL, Duran Cordobes M, Starzec A, de Beco V, Vergote J, Benazzouz F, et al. Involvement of glutathione in loss of technetium-99m-MIBI accumulation related to membrane MDR protein expression in tumor cells. *J. Nucl. Med.* 1998 juill;39(7):1214–8.
88. de Jonge FA, Pauwels EK. Technetium, the missing element. *Eur J Nucl Med.* 1996 mars;23(3):336–44.
89. Publishing I, Icrp. *Icrp Publication 62: Radiological Protection in Biomedical Research: Annals of the Icrp. Elsevier Health Sciences; 1993. 90 p.*
90. Kinuya S, Yokoyama K, Li X-F, Bai J, Watanabe N, Shuke N, et al. Hypoxia-induced alteration of tracer accumulation in cultured cancer cells and xenografts in mice: implications for pre-therapeutic prediction of treatment outcomes with (99m)Tc-sestamibi, (201)Tl chloride and (99m)Tc-HL91. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2002 août;29(8):1006–11.
91. Green D, Kroemer G. The central executioners of apoptosis: caspases or mitochondria? *Trends Cell Biol.* 1998 juill;8(7):267–71.
92. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell.* 2002 janv 25;108(2):153–64.
93. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 1999 août 1;13(15):1899–911.
94. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat. Rev. Cancer.* 2002 sept;2(9):647–56.
95. van Loo G, Saelens X, van Gurp M, MacFarlane M, Martin SJ, Vandenaabeele P. The role of mitochondrial factors in apoptosis: a Russian roulette with more than one bullet. *Cell Death Differ.* 2002 oct;9(10):1031–42.
96. Yang J, Liu X, Bhalla K, Kim CN, Ibrado AM, Cai J, et al. Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science.* 1997 févr 21;275(5303):1129–32.
97. Hirsch T, Marchetti P, Susin SA, Dallaporta B, Zamzami N, Marzo I, et al. The apoptosis-necrosis paradox. Apoptogenic proteases activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death. *Oncogene.* 1997 sept 25;15(13):1573–81.
98. Marzo I, Brenner C, Zamzami N, Jürgensmeier JM, Susin SA, Vieira HL, et al. Bax and adenine nucleotide translocator cooperate in the mitochondrial control of apoptosis. *Science.* 1998 sept 25;281(5385):2027–31.
99. Korsmeyer SJ. BCL-2 gene family and the regulation of programmed cell death. *Cancer Res.* 1999 avr 1;59(7 Suppl):1693s-1700s.
100. Shimizu S, Eguchi Y, Kamiike W, Funahashi Y, Mignon A, Lacronique V, et al. Bcl-2 prevents apoptotic mitochondrial dysfunction by regulating proton flux. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998 févr 17;95(4):1455–9.
101. Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999 sept;17(9):2941–53.
102. Aloj L, Zannetti A, Caracó C, Del Vecchio S, Salvatore M. Bcl-2 overexpression prevents 99mTc-MIBI uptake in breast cancer cell lines. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004 avr;31(4):521–7.
103. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, Caracó C, Ciarmiello A, Salvatore M. Inhibition of early 99mTc-MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003 juin;30(6):879–87.

104. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation*. 1990 nov;82(5):1826–38.
105. Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, Noguchi S. Prediction of chemotherapeutic response by Technetium 99m--MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001 juill 15;92(2):232–9.
106. Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, Lalani E-N, Stamp GW, Sinnett D, et al. 99mTc-sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer. *J. Nucl. Med.* 2002 avr;43(4):519–25.
107. Fuster D, Muñoz M, Pavia J, Palacín A, Bellet N, Mateos JJ, et al. Quantified 99mTc-MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of 99m Tc-MIBI uptake. *Nucl Med Commun.* 2002 janv;23(1):31–8.
108. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res.* 1993 mars 1;53(5):977–84.
109. Del Vecchio S, Ciarmiello A, Salvatore M. Scintigraphic detection of multidrug resistance in cancer. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2000 août;15(4):327–37.
110. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J.* 2007 juin;7(3):154–79.
111. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, et al. Predictive value of initial 18F-FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment. *J. Nucl. Med.* 2011 mai;52(5):690–6.
112. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, et al. Prognostic Significance of FDG-PET in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Standard Salvage Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2011 mai 3 [cité 2011 sept 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601641>
113. Kostakoglu L, Kiratli P, Ruacan S, Hayran M, Emri S, Ergün EL, et al. Association of tumor washout rates and accumulation of technetium-99m-MIBI with expression of P-glycoprotein in lung cancer. *J. Nucl. Med.* 1998 févr;39(2):228–34.
114. Sciuto R, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Vici P, Belli F, et al. Prognostic value of (99m)Tc-sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J. Nucl. Med.* 2002 juin;43(6):745–51.
115. Yüksel M, Cermik TF, Doğanay L, Karlikaya C, Cakir E, Salan A, et al. 99mTc-MIBI SPET in non-small cell lung cancer in relationship with Pgp and prognosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2002 juill;29(7):876–81.
116. Ohta M, Isobe K, Kuyama J, Uchida Y, Nakano K, Goto S, et al. Clinical role of Tc-99m-MIBI scintigraphy in non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol. Rep.* 2001 août;8(4):841–5.
117. Shih WJ, Rastogi A, Stipp V, Magoun S, Coupal J. Functional retention of Tc-99m MIBI in mediastinal lymphomas as a predictor of chemotherapeutic response demonstrated by consecutive thoracic SPECT imaging. *Clin Nucl Med.* 1998 août;23(8):505–8.
118. Song H-C, Lee J-J, Bom H-S, Chung I-J, Kim H-J, Park Y-K, et al. Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy as a therapeutic predictor in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2003 juin;28(6):457–62.
119. Jannin P, Grova C, Gibaud B. Fusion de données en imagerie médicale: revue méthodologique basée sur le contexte clinique. *ITBM-RBM.* 2001 août;22(4):196–215.
120. Maes F, Vandermeulen D, Suetens P. Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual

- information. *Med Image Anal.* 1999 déc;3(4):373–86.
121. Cheson BD. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2007 oct;21(5):841–54.
122. Lazarowski A, Dupont J, Fernández J, Garay G, Florín A, Solimano J, et al. 99mTechnetium-SESTAMIBI uptake in malignant lymphomas. Correlation with chemotherapy response. *Lymphat Res Biol.* 2006;4(1):23–8.
123. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Charlop AW, et al. [Tc-99m]-sestamibi uptake and washout in locally advanced breast cancer are correlated with tumor blood flow. *Nucl. Med. Biol.* 2002 oct;29(7):719–27.
124. Goetze S, Lavelly WC, Ziessman HA, Wahl RL. Visualization of brown adipose tissue with 99mTc-methoxyisobutylisonitrile on SPECT/CT. *J. Nucl. Med.* 2008 mai;49(5):752–6.
125. Newbold KL, Partridge M, Cook G, Sharma B, Rhys-Evans P, Harrington KJ, et al. Evaluation of the role of 18FDG-PET/CT in radiotherapy target definition in patients with head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2008;47(7):1229–36.
126. Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002 févr 1;52(2):339–50.
127. Hong J, Park S, Park J, Kim HS, Kim K-H, Ahn JY, et al. Evaluation of prognostic values of clinical and histopathologic characteristics in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy. *Leuk. Lymphoma.* 2011 oct;52(10):1904–12.
128. Jerdi C, Desmeules J, Dayer R. La glycoprotéine P: un transporteur à ne pas négliger. 2004 mars 31 [cité 2011 oct 9];(N°524). Available from: <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23776>
129. Burak Z, Moretti J-L, Ersoy O, Sanli U, Kantar M, Tamgac F, et al. 99mTc-MIBI imaging as a predictor of therapy response in osteosarcoma compared with multidrug resistance-associated protein and P-glycoprotein expression. *J. Nucl. Med.* 2003 sept;44(9):1394–401.
130. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, Salvatore M. MIBI as prognostic factor in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 2003 mars;47(1):46–50.
131. Li L, Su L-ping, Ma L, Zhao J, Zhu L, Zhou Y-an. [Expression and significance of P-gp/mdr1 mRNA, MRP and LRP in non-Hodgkin's lymphoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2009 mars;31(3):199–202.
132. Dalton WS, Scheper RJ. Lung Resistance-Related Protein: Determining Its Role in Multidrug Resistance. *Journal of the National Cancer Institute.* 1999 oct 6;91(19):1604–5.
133. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood.* 2008 déc 1;112(12):4384–99.
134. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N. Engl. J. Med.* 1993 sept 30;329(14):987–94.
135. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004 sept 1;104(5):1258–65.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

INTERET DE LA TOMOSCINTIGRAPHIE AU ^{99m}TECHNETIUM-METHOXYISOBUTYLISONITRILE (MIBI) DANS LA PREDICTION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE DES LYMPHOMES

A propos de 80 cas

Résumé

But:

Rechercher une corrélation entre la fixation de ^{99m}TC-MIBI et la réponse thérapeutique de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. La réponse thérapeutique est déterminée lors de l'évaluation intermédiaire, de fin de première ligne de traitement, mais également par la survie sans récurrence et la survie globale.

Matériel et méthode:

Etude prospective monocentrique basée à partir d'un PHRC (NCT0055179), consistant à réaliser une tomoscintigraphie 30 minutes après injection de ^{99m}TC-MIBI à 80 patients atteints de lymphome, de novo, avant tout traitement. Le bilan initial, le suivi et les traitements ont été inchangés par rapport aux standards thérapeutiques.

Les images tomoscintigraphiques sont recalées puis fusionnées aux images TEP-TDM, afin de déterminer des zones d'intérêt lésionnelles pour lesquelles une évaluation quantitative et qualitative de la fixation est réalisée avant comparaison à la réponse thérapeutique.

Résultats:

Pour les 80 patients inclus l'analyse de la population totale et des sous populations de patients atteints de LH ou de LNH, n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre réponse thérapeutique et fixation de MIBI.

Conclusion:

Cette étude prospective avec un nombre important de patients atteints *de novo* par des lymphomes non hodgkiniens agressifs, de lymphomes folliculaires et de maladies de Hodgkin ne confirme pas la valeur prédictive du MIBI concernant la chimiorésistance. L'absence de résultats significatifs pourrait être expliquée par des différences méthodologiques.

MEDECINE NUCLEAIRE

MOTS CLES : LYMPHOME DE HODGKIN, LYMPHOME NON HODGKINIEN, CHIMIORESISTANCE, TEMP, Pgp, MRP.