



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Le TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes, évaluation des pratiques au Centre Hospitalier de Dunkerque.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2019 à 16h00

Au Pôle Formation

**Par Sarah Barbieux**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry FACON**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Damien HUGLO**

**Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER**

**Monsieur le Docteur Erard LE BEAU DE HEMRICOURT**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Hélène DEMARQUETTE**

---

# **AVERTISSEMENT**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....	9
RESUME .....	11
INTRODUCTION .....	13
I. Principes généraux du TEP-TDM au 18F-FDG .....	13
A. Généralités sur la technique.....	14
B. Réalisation de l'examen.....	16
C. Limites de l'examen .....	17
D. Interprétation du TEP-TDM : méthodes qualitatives et quantitatives .....	17
II. Evolution des recommandations dans la prise en charge diagnostique des hémopathies lymphoïdes et l'évaluation de la réponse au traitement .....	19
A. Avant l'arrivée du TEP-TDM.....	19
B. Intérêt du TEP-TDM dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes .....	21
C. Evolution des critères d'interprétation du TEP-TDM .....	26
D. Adaptation des critères de réponse au cas particulier des patients sous immunothérapie	
33	
E. Stratégies de traitement adaptées au TEP-TDM .....	35
F. Concepts en cours d'étude.....	41
III. Indications du TEP-TDM par hémopathie .....	42
A. Lymphome de Hodgkin .....	42

B.	Lymphome B diffus à grandes cellules .....	45
C.	Lymphome Folliculaire .....	50
D.	Lymphome à cellules du manteau .....	52
E.	Lymphome T/NK matures.....	55
F.	Lymphome de la zone marginale .....	57
G.	Autres hémopathies lymphoïdes B matures .....	58
IV.	Evaluation des pratiques professionnelles en France .....	59
A.	L'HAS et ses missions.....	59
B.	L'évaluation des pratiques professionnelles .....	60
C.	L'audit clinique développé par l'HAS.....	61
D.	Cas particulier : l'audit clinique ciblé.....	62
	RATIONNEL DE L'ETUDE.....	64
	MATERIELS ET METHODES.....	66
I.	Objectifs .....	66
II.	Population de l'étude.....	66
III.	Déroulement de l'étude .....	67
IV.	Référentiels et recommandations sélectionnés .....	70
V.	Elaboration de la grille d'audit .....	71
VI.	Conformité des indications des examens aux recommandations actuelles .....	72
VII.	Analyses statistiques.....	73
	RESULTATS .....	75
I.	Premier tour d'audit clinique .....	75

A.	Examens inclus dans l'analyse .....	75
B.	Caractéristiques épidémiologiques des patients du 1 <sup>er</sup> tour .....	75
C.	Conformité des indications des examens par rapport aux recommandations .....	78
D.	Remplissage du bon de demande d'examen .....	79
E.	Données présentes sur le compte-rendu d'examen .....	79
II.	Deuxième tour d'audit clinique .....	81
A.	Examens inclus dans l'analyse .....	81
B.	Caractéristiques épidémiologiques des patients du 2 <sup>ème</sup> tour .....	82
C.	Conformité des indications des examens par rapport aux recommandations .....	84
D.	Remplissage du bon de demande d'examen .....	85
E.	Données présentes sur le compte-rendu d'examen .....	85
III.	Comparaison des résultats des deux tours .....	87
DISCUSSION .....		90
I.	Rappel des objectifs et choix de la méthode .....	90
II.	Principaux résultats .....	94
III.	Conformité par rapport aux recommandations des indications des examens .....	97
IV.	Limites de notre étude .....	99
V.	Points forts et perspectives .....	100
CONCLUSION .....		102
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....		103
ANNEXES .....		113

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACC : audit clinique ciblé

AEG : altération de l'état général

BOM : biopsie ostéo-médullaire

CD : cluster de différenciation

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte associated protein 4

EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

ESMO : European Society for Medical Oncology

ET : écart-type

FDG : Fluorodésoxyglucose

GHSG : German Hodgkin Study Group

HAS : Haute Autorité de santé

ICML : International Conference on Malignant Lymphoma

IHP : International Harmonisation Project

IIQ : intervalle interquartile

IMT : Index médiastino-thoracique

IPI : International Pronostic Index

IPS : International Pronostic Score

IWG : International Working Group

LB : lymphome de Burkitt

LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules

LCM : lymphome à cellules du manteau

LF : lymphome folliculaire

LH : lymphome de Hodgkin

LL : lymphome lymphocytaire

LNH : lymphome non Hodgkinien

LPM : lymphome primitif du médiastin

LZM : lymphome de la zone marginale

MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue

MRU : Minimal Residual Uptake

MW : maladie de Waldenström

NA : non applicable

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NOS : not otherwise specified

PD-1 : programmed death 1

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SFH : Société Française d'Hématologie

SFMN : Société Française de Médecine Nucléaire et imagerie moléculaire

SSP : survie sans progression

TEP-TDM : tomographie par émission de positon couplée à une tomodensitométrie

TEP-0 : tomographie par émission de positons réalisée au diagnostic/avant traitement

TEP-2 : tomographie par émission de positons réalisée après 2 cures de chimiothérapie

TEP-4 : tomographie par émission de positons réalisée après 4 cures de chimiothérapie

TMTV : Total Metabolic Tumor Volume

TLG : Total Lesion Glycolysis

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

VS : Vitesse de sédimentation

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

	Titre des tableaux	Page
Tableau 1	Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswold	20
Tableau 2	Avidité au 18F-FDG des principaux sous-types de lymphomes	22
Tableau 3	Score de Deauville	27
Tableau 4	Classification de Lugano	31
Tableau 5	Critères LYRIC d'évaluation de la réponse au traitement des lymphomes sous immunothérapie	35
Tableau 6	Groupes de traitement des LH selon l'EORTC et le GHSG	43
Tableau 7	Scores pronostiques utilisés dans le LBDGC : IPI et aaIPI	47-48
Tableau 8	Tour 1 : Conformité des indications et remplissage des bons de demande	79
Tableau 9	Tour 1 : Remplissage des comptes-rendus d'examen	81
Tableau 10	Tour 2 : Conformité des indications et remplissage des bons de demande	85
Tableau 11	Tour 2 : Remplissage des comptes-rendus d'examen	86
Tableau 12	Comparaison des résultats des deux tours d'audit	88-89

	Titre des Figures	Page
Figure 1	Principe du TEP-TDM au18F-FDG	15
Figure 2	Roue de Deming ou roue de la qualité	63
Figure 3	Déroulement de l'étude	70
Figure 4	Diagramme de flux du Tour 1	75
Figure 5	Tour 1 : Répartition des examens selon l'âge et le sexe des patients	76
Figure 6	Tour 1 : Répartition des examens selon l'indication, la ligne de traitement et le type histologique.	77

Figure 7	Tour 1 : Répartition des examens en fonction du médecin prescripteur	78
Figure 8	Diagramme de flux du Tour 2	82
Figure 9	Tour 2 : Répartition des examens selon l'âge et le sexe des patients	82
Figure 10	Tour 2 : Répartition des examens selon l'indication, la ligne de traitement et le type histologique.	83-84
Figure 11	Tour 2 : Répartition des examens en fonction du médecin prescripteur	84
Figure 12	Evolution des taux de conformité et de remplissage des bons de demande	87
Figure 13	Evolution des taux de remplissage des comptes-rendus d'examen	88

## RESUME

**Contexte :** Le TEP-TDM occupe aujourd'hui une place prépondérante dans la prise en charge de la plupart des hémopathies lymphoïdes chroniques. Afin de permettre une prise en charge optimale des patients, l'indication des examens doit être réfléchie, certaines données doivent se trouver sur la prescription de l'examen et d'autres sont attendues sur le compte-rendu final d'examen. Nous avons voulu évaluer et améliorer nos pratiques dans ce domaine au Centre Hospitalier de Dunkerque, par la réalisation d'un audit clinique ciblé.

**Méthode :** La première étape de cet audit a été une analyse des données de la littérature sur le sujet afin de sélectionner les références les plus adaptées à confronter à nos pratiques. Nous avons choisi d'étudier la conformité des indications des examens par rapport aux recommandations et sélectionné 5 critères de qualité devant être renseignés sur la demande d'examen et 9 critères devant se trouver sur les comptes-rendus. Deux tours d'audit ont ensuite été réalisés afin d'évaluer les pratiques avant et après une phase d'analyse des données et de propositions de mesures d'amélioration (mises à jour des référentiels, réalisation de réunions d'échanges...).

**Résultats :** Le premier tour d'audit a inclus 86 examens réalisés entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 30 novembre 2018, le second, 59 examens, réalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 20 mai 2019. Les patients concernés par les examens audités sont sensiblement les mêmes pour les deux tours avec une prédominance de lymphomes de hodgkin, puis de lymphomes B diffus à grandes cellules suivis des lymphomes folliculaires. Le taux de conformité aux recommandations des indications des examens est passé de 76,7 à 88,1% ( $p=0,4$ ). Les taux de remplissage de 4 des 5 critères étudiés sur le bon de demande se sont améliorés. Concernant les 9 critères étudiés sur les comptes-rendus, les taux de remplissage se sont tous améliorés en particulier pour l'indication du score de Lugano qui est passée de 0 à 26,8% ( $p<0,001$ ).

**Conclusion :** Ce travail nous a permis d'évaluer et d'améliorer nos pratiques encadrant la réalisation des TEP-TDM dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes. La poursuite de celui-ci est nécessaire dans un objectif constant d'amélioration de la prise en charge globale des patients.

# INTRODUCTION

## I. Principes généraux du TEP-TDM au 18F-FDG

La tomographie par émission de positons (TEP) est un examen de médecine nucléaire utilisant un traceur radioactif émetteur de positons permettant de mettre en évidence un processus physiologique ou pathologique.

Cette technique d'imagerie a vu le jour aux Etats-Unis dans les années 1950 et a été initialement développée pour localiser des tumeurs cérébrales (1). Les développements techniques notamment en termes de détecteurs, de produits radiopharmaceutiques et de logiciels de reconstruction des images ont mené à la TEP telle qu'on la connaît aujourd'hui.

La TEP est couplée depuis les années 2000 à une tomodensitométrie : on parle d'appareils hybrides, ceux-ci ont la capacité de fusionner des images anatomiques issues de la tomodensitométrie aux images métaboliques et fonctionnelles issues de la TEP. La combinaison de ces deux types d'images permet de localiser précisément les zones hypermétaboliques (2).

Cette technique d'imagerie est faiblement irradiante, le niveau d'exposition aux radiations ionisantes étant estimé à une dose comprise en 1 et 10mSv pour le patient et moins de 1mSv pour son entourage. Cela équivaut à la dose reçue lors de la réalisation d'un scanner abdominal qui est de 5 à 10mSv. En comparaison, la dose moyenne d'exposition aux radiations naturelles en France est estimée à 2,5mSv par an(3).

Le coût d'un examen TEP-TDM au 18F-FDG est de 1000 euros pour les 1000 premiers examens réalisés sur la machine puis de 550 euros pour les examens suivants (4). Il s'agit donc d'un examen coûteux dont les indications doivent être réfléchies.

## A. Généralités sur la technique

Il s'agit d'une technique d'imagerie fonctionnelle reposant sur l'utilisation d'un traceur associant un radio isotope et une molécule permettant son transport dans l'organisme. Le choix de la molécule à laquelle est fixé le radio isotope permet d'étudier un processus physiologique ou pathologique particulier.

Le radio-isotope est sélectionné en fonction de sa période (durée nécessaire pour que la moitié des atomes se désintègrent naturellement) et du parcours moyen dans la matière du positon qu'il émet. Une fois libéré, le positon, au contact de la matière, va s'annihiler en émettant deux rayons gamma à  $180^\circ$  l'un de l'autre. La détection simultanée de ces deux rayonnements par les détecteurs de la caméra TEP appelée détection en coïncidence, va permettre de localiser la zone d'annihilation. Plus le parcours dans la matière est faible, plus la localisation de la zone d'émission est précise. Les données recueillies sont alors analysées par un logiciel qui permet de reconstituer à l'aide d'un algorithme la répartition du traceur au sein de l'organisme permettant de localiser et de quantifier le phénomène étudié (5).

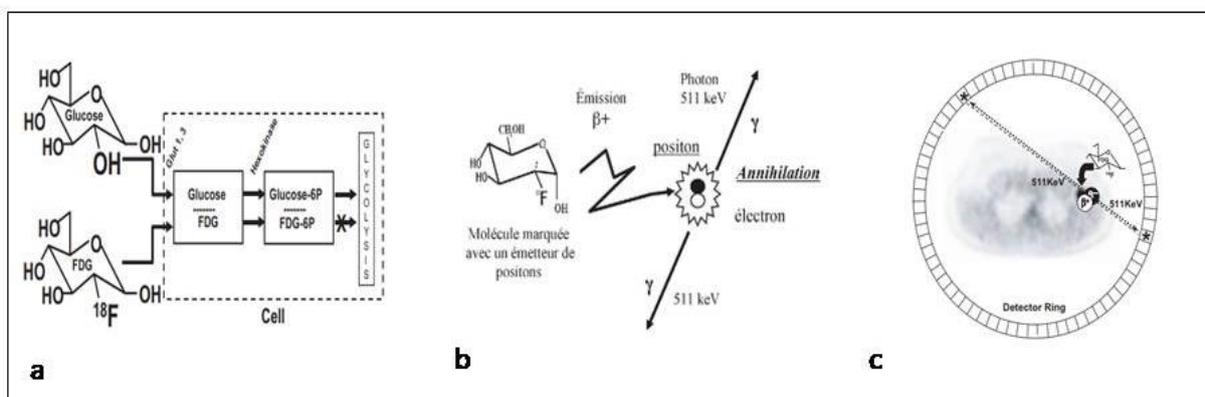
Le  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) est l'un des traceurs ayant l'AMM en France le plus répandu et est largement utilisé dans la prise en charge diagnostique et le suivi des patients atteints de maladies cancéreuses en particulier en onco-hématologie (6).

Le radio-isotope utilisé est le Fluor 18 dont la période est de 110 minutes. Il se désintègre en émettant un positon dont le parcours moyen dans la matière est de l'ordre de 2,4mm. Celui-ci va s'annihiler en rencontrant un électron, émettant ainsi deux photons gamma dits « d'annihilation » émis à  $180^\circ$  l'un de l'autre, d'intensité équivalent à 511keV.

Cet isotope est couplé au désoxyglucose, une molécule de glucose modifiée par hydrolyse avec remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor 18 permettant d'étudier la consommation tissulaire du glucose. Il va ainsi se fixer dans les tissus consommant de grandes

quantités de glucose, soit de manière physiologique comme le muscle cardiaque ou le cerveau, soit de manière pathologique dans les cellules cancéreuses, faisant tout l'intérêt de cet examen dans l'étude des lymphomes. En effet, les récepteurs au glucose comme Glut1 et Glut4 étant surexprimés à la surface des cellules tumorales, les capacités de transport membranaires du glucose sont facilitées, ce qui engendre un métabolisme glucidique accru, d'autant qu'il s'y associe une hyperactivité enzymatique régulant la glycolyse. La captation du glucose est augmentée dans les cellules cancéreuses mais également dans les cellules du microenvironnement tumoral (en particulier dans le LH), il s'agit de l'effet Warburg (7).

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est internalisé dans les cellules comme le glucose et subit une première étape de phosphorylation par une enzyme nommée hexokinase, le produit de cette réaction est le FDG-6-phosphate. Celui-ci, à l'inverse du glucose-6-phosphate n'est alors plus reconnu par les enzymes glycolytiques et va s'accumuler au sein du cytoplasme de la cellule. Le Fluor 18 qui lui est attaché se désintègre dans ces cellules permettant ainsi de les localiser par l'appareil TEP.



**Figure 1 : Principe du TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG.** a) Le  $^{18}\text{F}$ -FDG en bas est internalisé dans la cellule par le biais des récepteurs Glut tout comme son homologue normal au-dessus. Une fois phosphorylé, il se retrouve piégé dans la cellule. Zuckier et al. 2008 (5). b) et c) Modélisation du principe de détection de la TEP. De Beco et al. 2008 (6) Zuckier et al. 2008 (5).

## **B. Réalisation de l'examen**

La SFMN a émis des recommandations mises à jour en 2016, proposant un protocole pour la réalisation des TEP-TDM au sein des services de médecine nucléaire français (8).

Le 18F-FDG est administré par voie intra veineuse chez un patient à jeun depuis au moins 6h. Afin de limiter au maximum les fixations physiologiques (musculaires notamment), il est recommandé aux patients de ne pas faire d'exercice physique la veille et le jour de l'examen. Les patients diabétiques sont particulièrement surveillés car toute hyperglycémie le jour de l'examen fausserait les résultats de celui-ci. Une glycémie capillaire est réalisée à l'arrivée du patient afin de s'assurer que la glycémie est inférieure au seuil de 11mmol/L soit 2g/L, l'idéal étant une glycémie inférieure à 7mmol/L soit 1,25g/L. Des mesures de préparation spécifiques existent pour les patients diabétiques qui sont fonction de leur traitement (insuline ou traitement anti diabétique oral seul) d'où l'importance de bien notifier cet antécédent lors de la prescription de l'examen. Il convient également de prémédiquer les patients à risque d'activation de la graisse brune (patients jeunes et/ou minces, et/ou stressés ayant déjà présentés une captation de la graisse brune sur un examen précédent).

Une fois l'injection du traceur effectuée, le patient doit rester au calme pendant au moins une heure afin de permettre au 18F-FDG de se fixer. L'élimination physiologique du traceur étant principalement urinaire, une vidange vésicale est recommandée avant l'acquisition des images.

L'acquisition des images est réalisée en moyenne une heure après l'injection et dure en moyenne 10 à 20 minutes. L'activité injectée est de l'ordre de 3 à 5 MBq/kg et varie en fonction du poids et de l'âge du patient. L'acquisition des images scanographiques est réalisée dans le même temps puis une reconstruction informatique permet de les fusionner.

### C. Limites de l'examen

Faux positifs :

- Rebond thymique,
- Pathologie infectieuse intercurrente,
- Inflammation : post opératoire ou post radiothérapie, mais également maladies inflammatoires systémiques comme la sarcoïdose par exemple,
- Captation par la graisse brune (majorée par le froid et le stress),
- Augmentation du métabolisme de la moelle osseuse en cas d'inflammation, en post-chimiothérapie, après injection de facteurs de croissance granulocytaire,
- Autre pathologie néoplasique concomitante.

Faux négatifs :

- Variabilité d'avidité au 18F-FDG en fonction du type histologique,
- Hyperglycémie par compétition entre le FDG et le glucose endogène en excès,
- Délai non respecté entre l'injection du traceur et l'acquisition des images,
- Pour des raisons de sensibilité : difficulté à détecter des lésions de moins de 0,8cm<sup>3</sup>.

### D. Interprétation du TEP-TDM : méthodes qualitatives et quantitatives

L'interprétation visuelle qualitative repose sur l'observation d'une fixation supérieure au bruit de fond local.

Les organes fixant de manière physiologique le 18F-FDG sont visualisés : le cerveau, les muscles et en particulier le myocarde. On observe également une fixation modérée et diffuse du parenchyme hépatique et plus modérée de la rate et de la moelle osseuse. L'activité sanguine circulante est visualisable notamment au niveau du médiastin où le bruit de fond médiastinal (fixation relevée au niveau de l'aorte thoracique descendante) fait partie des valeurs de référence pour l'interprétation du TEP-TDM selon le score de Deauville. On visualise également l'appareil urinaire (reins,

uretères, vessie) qui est le lieu d'élimination du traceur. Chez les sujets jeunes, on peut observer une fixation bilatérale et symétrique oropharyngée ainsi qu'une fixation homogène et peu intense du thymus.

Des méthodes de quantification ont été développées pour aider à l'interprétation des TEP-TDM en plus de l'analyse visuelle qualitative : le SUV (Standardised Uptake Value ou valeur de fixation normalisée en français), est la méthode de quantification la plus répandue pour exprimer la fixation du 18F-FDG en TEP. Il mesure l'accumulation locale de radiotraceur dans les tissus.

Il s'agit du rapport entre l'activité de la lésion par gramme de tissu, l'activité injectée et la masse corporelle du patient :

$$\text{SUV} = \text{Concentration du traceur (KBq/ml)} / (\text{Activité injectée (KBq)} / \text{poids du patient (g)})$$

Il existe une répartition uniforme du traceur dans l'organisme, le SUV « normal » est égal à 1, on parlera donc d'hyperfixation dès que le SUV sera supérieur à 1.

Le SUV moyen correspond à la moyenne des valeurs des voxels (pixels en 3D) dans la région d'intérêt (ROI).

Le SUVmax correspond à la valeur du voxel le plus intense au sein d'une lésion, il s'agit de la valeur la plus couramment utilisée pour l'interprétation semi quantitative du TEP-TDM.

Le SUVpeak correspond à la valeur moyenne du SUV au sein d'un volume d'intérêt de 1cm<sup>3</sup>.

Une standardisation des méthodes de réalisation du TEP-TDM est nécessaire afin de pouvoir comparer entre elles ces valeurs si elles sont réalisées par des centres différents.

---

## **II. Evolution des recommandations dans la prise en charge diagnostique des hémopathies lymphoïdes et l'évaluation de la réponse au traitement**

### **A. Avant l'arrivée du TEP-TDM**

Le bilan d'extension des lymphomes était initialement clinique et anatomopathologique (laparotomie exploratrice, splénectomie...) et était exprimé selon la classification d'Ann Arbor établie en 1971(9). Son objectif était de différencier les patients pouvant être traités par radiothérapie des patients nécessitant de recevoir un traitement systémique par chimiothérapie.

Elle a été modifiée en 1988 lors d'un congrès se déroulant à Cotswolds (10) en permettant de diminuer le nombre d'examen invasifs utilisés pour l'évaluation initiale grâce à l'intégration des données scanographiques. Elle a également introduit la notion de stade « X » pour les masses bulky (masse supérieure à 10cm ou index médiastino-thoracique  $> 0.35$  en cas de localisation médiastinale) ainsi que la notion de réponse complète incertaine en cas de masses résiduelles en fin de traitement.

Stade	Description
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (y compris : rate, thymus, anneau de Waldeyer)
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même coté du diaphragme
III	Atteinte ganglionnaire des deux cotés du diaphragme - III <sub>1</sub> : atteinte splénique, hilaire; caelique et/ou porte - III <sub>2</sub> : atteinte para aortique, iliaque et/ou mésentérique
IV	Atteinte viscérale
Désignations applicables pour tous les stades	
A	Absence de signes d'évolutivité lymphoïde
B	Présence de signes d'évolutivité lymphoïde : - fièvre inexplicée - amaigrissement - sueurs nocturnes
X	Masse tumorale volumineuse « bulky »
E	Pour les stades I et II en cas d'atteinte viscérale par contigüité

**Tableau 1 : Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswold.** D'après Dennis et al. Cancer Network 2016 (11).

Concernant les critères de réponse au traitement, chaque grand groupe coopérateur a les siens, rendant les résultats des différentes études réalisées non extrapolables.

Les premiers critères de réponse consensuels ont été développés dans le cadre des LNH puis extrapolés aux LH et ont été publiés en 1999, ce sont les critères IWG (International Working Group)(12). Ils ont été établis dans un objectif d'uniformisation des pratiques : taille à partir de laquelle un ganglion est considéré comme anormal, fréquence des évaluations, méthode d'évaluation, critères de progression... Ces critères de réponse reposaient sur l'évaluation clinique, les résultats de la BOM et les résultats de la tomодensitométrie. Le problème principal lié à l'utilisation de ces critères est la persistance d'une masse résiduelle en fin de traitement. Ce problème concerne entre 30 et 50% des patients qui avaient au diagnostic une volumineuse masse abdominale. La distinction entre une masse nécrotique ou fibrosée et la persistance d'une maladie active n'était possible que par la réalisation d'une biopsie, souvent de manière invasive au cours

d'une laparotomie par exemple. L'impossibilité de déterminer facilement le caractère pathologique ou non des masses résiduelles a mené à la création d'une catégorie de réponse intermédiaire entre la rémission complète et la réponse partielle : la réponse complète incertaine. Celle-ci est définie par la persistance d'une masse ganglionnaire résiduelle de taille supérieure à 1,5 cm dans son plus grand diamètre transverse mais dont la taille a régressé d'au moins 75%.

Ces critères de réponse sont présentés en Annexe 1, ils ne tiennent pas compte des atteintes extra-nodales.

## **B. Intérêt du TEP-TDM dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes**

### **1. Pour le diagnostic**

Le TEP-TDM au 18F-FDG a rapidement fait les preuves de son intérêt dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes avec des performances diagnostiques surpassant celles de la tomодensitométrie seule que ce soit pour le diagnostic initial ou l'évaluation de la réponse au traitement que ce soit dans le LH ou les LNH (13).

En effet, la plupart des hémopathies lymphoïdes sont FDG avides. Une revue de la littérature sur le sujet réalisée pour la 12ème conférence internationale sur les lymphomes à Lugano en 2013 (14) a permis de confirmer des taux d'avidité au FDG supérieurs à 90% dans le LH, le LBDGC et le LF qui représentent à eux trois plus de 70% des lymphomes.

Type histologique	Nombre de patients	Avidité au FDG (%)
LH	489	97-100
LBDGC	446	97-100
LF	622	91-100
LCM	83	100
LB	24	100
LZM nodal	14	100
LZM splénique	13	53-67
LZM extra-nodal	227	54-81
Lymphome lymphocytaire	49	47-83
LNHT périphérique	93	86-98
LNHT anaplasique à grandes cellules	37	94-100
Lymphome T/NK extra nodal	80	83-100
LNHT angio immunoblastique	31	78-100
Mycosis Fongoïde	24	82-100
Sezary	8	100

**Tableau 2 : Avidité au 18F-FDG des principaux sous-types de lymphomes.** D'après Barrington et al, JCO 2014 (14).

Concernant la prise en charge diagnostique, il a été montré dans plusieurs séries que ce soit dans le LH ou dans le LBDGC que le TEP-TDM surpassait les capacités diagnostiques du scanner seul en étant plus précis pour déterminer le stade initial des patients, en particulier en cas d'atteinte extra nodale, entraînant une modification du stade de la maladie dans 15 à 20% des cas et pouvant parfois mener à une modification du choix thérapeutique (15–17). Ceci a également été montré dans le LF, notamment dans une étude rétrospective italienne (18) incluant 142 patients au moment du diagnostic. Dans cette étude, le TEP-TDM identifiait plus de lésions nodales ou extra nodales que le scanner seul chez 32% des patients et 62% des patients classés en stade limité avec le scanner étaient en réalité des stades étendus en TEP-TDM modifiant le score pronostique FLIPI dans 18% des cas.

Il a également été montré que l'intensité de fixation en TEP-TDM était plus importante dans les lymphomes agressifs que dans les lymphomes indolents (19) ce qui en fait un examen de choix pour guider une biopsie en cas de suspicion de transformation en lymphome agressif ou en cas de discordance entre l'histologie et les caractéristiques cliniques. En effet, un seuil de SUV<sub>max</sub> à 10 permet de distinguer un lymphome indolent (SUV<sub>max</sub> < 10) d'un lymphome agressif (SUV<sub>max</sub> > 10) avec une spécificité de 81%.

L'atteinte splénique est mieux évaluée en TEP-TDM et peut être caractérisée précisément (infiltration diffuse, miliaire, lésions focales nodulaires, masse unique)(20).

Concernant l'atteinte médullaire, à la fois dans le LH et le LBDGC, il a été montré que le TEP-TDM était plus sensible que la BOM pour mettre en évidence un envahissement médullaire. En effet, dans le LH, une étude rétrospective danoise (21) incluant 454 patients nouvellement diagnostiqués d'un LH. Ceux-ci, bénéficiaient dans le cadre de leur bilan pré-thérapeutique de la réalisation d'un TEP-TDM et d'une BOM. 18% d'entre eux avaient un envahissement ostéomédullaire sur les données du TEP-TDM (présence de lésions focales) contre 6% sur les données de la BOM. La valeur prédictive négative du TEP-TDM concernant la mise en évidence d'un envahissement ostéomédullaire était de 99%, la sensibilité et la spécificité respectivement de 96,9 et 99,7% avec un taux de faux négatif de 1,1%. De ce fait, si un TEP-TDM est réalisé au bilan initial d'un LH, la BOM n'est plus recommandée pour compléter le bilan d'extension (22). Dans le LBDGC, le TEP-TDM était également plus sensible que la BOM mais pouvait omettre un envahissement médullaire minime notamment par un lymphome B à petites cellules associé. Dans une étude monocentrique rétrospective étudiant 130 patients avec LBDGC (23), 27% des patients avaient un envahissement médullaire démontré sur la TEP ou la BOM. Parmi ces patients, 94% avaient une atteinte ostéo médullaire en TEP contre seulement 40% à la BOM. Deux patients avaient une BOM positive sans atteinte focale en TEP, l'infiltrat était faible à moins de 10% et cette donnée ne modifiait pas le stade de ces patients qui était déjà disséminé. De ce fait, il est

recommandé de ne réaliser la BOM au diagnostic des LBDGC que si une modification thérapeutique est justifiée par un résultat positif. Pour les autres hémopathies, les données ne sont pas suffisantes pour conclure quant à l'intérêt du TEP-TDM dans la mise en évidence d'un envahissement ostéoméduillaire et la BOM et l'aspiration médullaire pour réalisation d'un immunophénotypage en cytométrie de flux (CMF) restent donc recommandées dans ce contexte.

Le stade initial est toujours exprimé selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds avec ajout des informations apportées par le TEP-TDM.

## ***2. Pour l'évaluation de la réponse au traitement***

L'intérêt du TEP-TDM par rapport à la tomodensitométrie seule est surtout celui de la caractérisation des masses résiduelles permettant de distinguer les masses nécrotiques ou fibrosées des masses métaboliquement actives contenant encore de la maladie et nécessitant donc un complément de traitement. Les capacités diagnostiques du TEP-TDM en fin de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ont été étudiées dans une méta-analyse (24) retrouvant une sensibilité et une spécificité respectivement de 84 et 90% dans le LH et 72 et 100% dans les LNH agressifs. L'excellente spécificité du TEP-TDM de fin de traitement permet d'affirmer la rémission complète si cet examen est négatif.

L'utilisation de plus en plus répandue du TEP-TDM a mis à jour la nécessité de définir de nouveaux critères d'évaluation de la réponse au traitement, standardisés et reproductibles. Dans cet objectif, un projet international d'harmonisation a été mené afin d'établir de nouvelles recommandations (25), il s'agit des critères IHP (International Harmonisation Project). Il a été convenu que l'interprétation du TEP-TDM de fin de traitement se faisait par méthode visuelle : examen positif ou négatif. Le seuil de positivité retenu dépend de la taille des lésions résiduelles : bruit de fond médiastinal pour celles de plus de 2 cm et bruit de fond local pour les lésions de taille inférieure à 2 cm.

L'intérêt du TEP-TDM dans l'évaluation de la réponse au traitement des patients atteints de LNH agressifs a été mis en évidence par Juweid et al. en 2005 dans une étude intégrant le TEP-TDM aux critères IWG dans l'évaluation de la réponse au traitement (26): ces nouveaux critères permettent l'obtention de plus de rémissions complètes et une disparition du critère « réponse complète incertaine » par la meilleure caractérisation des masses résiduelles. Une différence de survie sans progression (SSP) est mise en évidence entre les patients en rémission complète et ceux en réponse partielle. Ces dernières données fournissent le rationnel pour intégrer le TEP-TDM dans les nouvelles recommandations internationales de prise en charge des lymphomes.

### ***3. 1<sup>er</sup> consensus international intégrant le TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes : recommandations de Cheson 2007***

Il s'agit d'une révision des critères IWG de 1999 dans le cadre d'un projet international d'harmonisation intégrant les données du TEP-TDM sur la base de l'étude de Juweid et al., de l'immunohistochimie et de la cytométrie de flux (27), dont l'objectif est d'harmoniser les pratiques afin de pouvoir comparer les études entre elles.

En résumé, les recommandations sont les suivantes :

- Le TEP-TDM est fortement recommandé dans l'évaluation initiale des lymphomes FDG avides potentiellement curables (LH et LBDGC) afin de mieux préciser leur extension.
- Le TEP-TDM est recommandé dans l'évaluation post thérapeutique de ces mêmes patients. Il n'est pas indiqué dans les autres cas, sauf essai clinique.
- Le TEP-TDM de fin de traitement devrait être réalisé au moins 3 semaines après la fin de celui-ci, au mieux 6 à 8 semaines après.
- Le TEP-TDM est interprété par méthode visuelle : TEP positive ou négative selon les critères IHP précédemment établis (25).
- L'évaluation médullaire est biologique et anatomopathologique (CMF et BOM).

---

Les critères de réponse retenus à l'issue de ces recommandations sont présentés en Annexe 2.

## **C. Evolution des critères d'interprétation du TEP-TDM**

### **1. Elaboration d'un nouveau score**

La méthode d'évaluation de la réponse au traitement par le TEP-TDM est donc initialement visuelle sous la forme d'un résultat binaire : TEP positive ou négative, reposant sur les critères IHP avec un seuil de positivité en fonction de la taille des lésions résiduelles. Le choix de ces seuils de référence induit un grand nombre de faux positifs, en particulier dans le cas des évaluations intermédiaires surtout si elles sont réalisées précocement. De plus, le choix d'une référence différente en fonction de la taille des lésions induit une plus grande variabilité inter-observateur (28).

En 2005 a émergé le concept de MRU (Minimal Residual Uptake)(29) qui correspond à la persistance d'une faible hyperfixation dans une zone initialement atteinte par la maladie et vraisemblablement représentant une inflammation réactionnelle mais pour laquelle on ne peut formellement exclure une cause tumorale. Le devenir des patients en MRU est le même que celui des patients qui obtiennent un TEP-TDM négatif en fin de traitement (30).

Ce concept de MRU a été modifié en 2007 (31) où il est défini comme une fixation résiduelle égale ou légèrement supérieure à celle du médiastin avec un SUVmax compris entre 2 et 3,5 ; ce résultat est également à considérer comme un TEP-TDM négatif.

En parallèle, le TEP-TDM a été de plus en plus utilisé pour l'évaluation intermédiaire des patients en cours de traitement et s'est avéré être un facteur pronostique puissant dans le LH (30,31) surpassant l'IPS. Des résultats similaires ont été montrés dans les LNH de haut grade (14). Le TEP-TDM devient ainsi un marqueur précoce de chimio sensibilité identifiant les répondeurs lents (TEP-2 positive/TEP-4 négative) des répondeurs rapides (TEP-2 négative/TEP-4 négative).

Les critères IHP malgré leurs modifications apparaissent inadaptés dans l'évaluation intermédiaire avec beaucoup de faux positifs à cause du seuil de positivité de la TEP choisi trop bas comme référence (bruit de fond médiastinal) et une grande variabilité inter-observateur dans l'interprétation des résultats(28).

Cette problématique a mené à la création d'un score à 5 points appelé initialement score de Londres car développé par l'équipe du Guy's and Saint Thomas Hospital (32). C'est au cours du 3ème groupe de travail international portant sur la TEP intermédiaire tenu à Deauville en 2009, qu'il a été décidé d'utiliser ce score à 5 points renommé score de Deauville(33) pour l'évaluation de la réponse intermédiaire (voir Tableau 3). Le groupe d'étude était d'accord pour dire qu'un score de Deauville à 4 ou 5, soit une fixation résiduelle supérieure à celle du foie correspond à une localisation de la maladie et qu'un score de 1 ou 2 soit une fixation inférieure à celle du bruit de fond médiastinal est considéré comme normal. En revanche, il n'y avait pas de consensus quant à l'interprétation d'un score de Deauville à 3.

Score	Intensité de fixation du FDG
1	Pas d'hyperfixation
2	Fixation inférieure ou égale à celle du médiastin
3	Fixation supérieure à celle du médiastin mais inférieure ou égale à celle du foie
4	Fixation supérieure à celle du foie
5	Fixation nettement supérieure à celle du foie (> 200%)
X	Nouveaux sites de fixation probablement non reliés au lymphome

**Tableau 3 : Score de Deauville.** D'après Meignan et al., Leukemia lymphoma 2009 (33).

Plusieurs études internationales ont été lancées pour valider ce score dans le LH (32,34,35). Ces études rétrospectives portaient sur des patients avec LH nouvellement diagnostiqués, quel que soit le stade. Tous les patients étaient traités par une poly chimiothérapie de type ABVD et bénéficiaient de la réalisation d'un TEP-TDM au bilan initial et après 2 cures d'ABVD. Ces études ont permis de

confirmer une bonne reproductibilité inter-observateur avec ces nouveaux critères permettant leur utilisation dans des essais multicentriques, elles ont également pu confirmer le rôle prédictif pour la survie de la TEP intermédiaire avec une SSP à 3 ans de 28% en cas de TEP-2 positive contre 95% en cas de TEP-2 négative (avec un score de Deauville inférieur ou égal à 3)(35).

Des études de validation du score de Deauville ont également été menées dans le LBDGC (36) retrouvant les mêmes résultats.

Ce score a ensuite été extrapolé à l'évaluation de fin de traitement(22).

Malgré ces améliorations, il reste des limites à l'utilisation de la méthode visuelle, difficilement modifiables, inhérentes à la méthode (37) : en effet, il existe une variabilité inter-observateur dans la mesure des SUVmax hépatique et médiastinal comprise entre 20,2 et 25,4%. Le SUV max hépatique a tendance à augmenter au moment des évaluations intermédiaires et à diminuer lors de l'évaluation de fin de traitement. Le SUVmax médiastinal quant à lui est plutôt stable au cours du traitement.

En ce qui concerne le rôle du TEP-TDM dans le LF, il a été mis en évidence plus tardivement notamment dans une étude prospective (38) menée chez 121 patients avec LF présentant des critères de forte masse tumorale n'ayant jamais reçu de traitement. Ces patients recevaient un traitement de type R-CHOP, 6 cures suivies de deux cures de Rituximab seul. Un TEP-TDM était réalisé au diagnostic, après 4 cycles de chimiothérapie (TEP intermédiaire) et à la fin du traitement, l'interprétation de l'examen se faisait selon le score de Deauville (seuil de positivité retenu pour un score de Deauville à 4 ou 5). Le TEP-TDM intermédiaire était négatif chez 76% des patients, et celui de fin de traitement chez 78% des patients. Après un suivi médian de 23 mois, la SSP à 2 ans est de 86% chez les patients avec TEP-TDM intermédiaire négatif (contre 61% si celui-ci restait positif) et est de 87% en cas de TEP-TDM de fin de traitement négatif (contre 51% si celui-ci est toujours positif). Il en est de même pour la survie globale à 2 ans qui est de 100% si le TEP-TDM

de fin de traitement est négatif contre 88% s'il reste positif. En revanche, la survie globale à deux ans est identique que le TEP-TDM intermédiaire soit positif ou négatif.

## **2. Emergence des mesures quantitatives et semi quantitatives**

L'utilisation de l'analyse visuelle dans l'évaluation intermédiaire est limitée par un grand nombre de résultats faussement positifs (notamment du fait de la précocité de l'évaluation en particulier dans le cas des LBDGC où les modifications de SUV sont plus lentes à se faire que dans le LH, ou encore dans le cas de masses très hypermétaboliques ou volumineuses au diagnostic et où l'hyper métabolisme résiduel peut tout à fait correspondre à une inflammation post chimiothérapie). Pour remédier à cela, l'utilisation de marqueurs semi-quantitatifs dans l'évaluation intermédiaire des LBDGC a été proposée(28).

Le SUVmax est une mesure semi-quantitative facile d'accès et reproductible si les examens sont réalisés dans les mêmes conditions et notamment sur la même machine. La variation du SUVmax le plus intense entre les différents examens permet d'évaluer la réponse au traitement, on appelle cela le  $\Delta$ SUVmax.

Il se calcule selon la formule suivante en utilisant le SUVmax le plus intense sur chacun des examens comparés même s'ils correspondent à des sites différents :

$$\Delta\text{SUVmax} = (\text{SUVmax TEP-0} - \text{SUVmax TEP 2 ou 4}) / \text{SUVmax TEP-0}$$

Dans le cas où l'examen intermédiaire (TEP-2 ou TEP-4) est négatif, on utilise le SUVmax sur l'examen intermédiaire de la région du SUVmax le plus intense sur l'examen initial (TEP-0) (39).

Plusieurs études ont été menées afin d'établir les seuils optimaux de réduction du SUVmax correspondant à une TEP négative(36,40). Les seuils de 66% après 2 cures et de 70% après 4 cures ont finalement été retenus. Cette méthode n'est cependant utilisable que chez les patients chez qui le

SUVmax initial est supérieur à 10 et le SUVmax lors de l'analyse intermédiaire est inférieur à 5.

Chez les autres patients, il faudra se référer à l'analyse visuelle et au score de Deauville.

Il a ainsi été montré que la valeur pronostique de la TEP intermédiaire dans le LBDGC est meilleure avec la technique du  $\Delta$ SUVmax que l'analyse visuelle (36) et qu'il existe une bonne variabilité inter observateur dans l'interprétation des résultats des examens (40).

L'intérêt de la mesure du  $\Delta$ SUVmax a également été étudié dans le LH. Une étude monocentrique rétrospective (41) évaluant le TEP-TDM après 2 cures de chimiothérapie avec un cut-off de 71% de réduction du SUVmax objectivait une spécificité de 94% et une bonne concordance entre les relecteurs (limite : SUVmax initial doit être supérieur à 10).

Bien que prometteuse pour l'évaluation de la réponse intermédiaire, cette méthode n'est pas encore inscrite dans les recommandations de prise en charge des LBDGC. Plusieurs études prospectives internationales sont en cours pour valider l'intérêt de l'utilisation de cette technique en routine clinique (42,43).

### ***3. 2ème consensus international : recommandations de Lugano 2014***

La dernière mise à jour sur la place du TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes et des critères d'évaluation de la réponse au traitement a été présentée au cours du 12ème congrès de l'ICML à Lugano en 2013(14,22). L'objectif de cette révision était d'établir des recommandations de prise en charge diagnostique et de suivi des lymphomes applicables de manière universelle, reposant sur les dernières données de la littérature, permettant de faciliter la comparaison entre patients et de simplifier l'évaluation des nouvelles thérapeutiques.

Les recommandations émises sont :

- Concernant l'interprétation du TEP-TDM :
  - o Il est recommandé d'utiliser l'analyse visuelle pour l'évaluation initiale,

- Une fixation ostéo-médullaire focale chez un patient atteint d'un LH ou d'un LBDGC permet de poser le diagnostic d'atteinte ostéo médullaire du lymphome et de s'amender de la réalisation d'une BOM,
- L'IRM cérébrale reste l'examen de choix en cas de suspicion de localisation cérébrale,
- Le score à 5 points ou score de Deauville devrait être utilisé pour l'évaluation de la réponse au traitement et interprété en fonction du contexte clinique selon la classification de Lugano (voir Tableau 4).

Catégorie de réponse	Résultat du TEP-TDM
Réponse métabolique complète	Deauville 1, 2 ou 3 dans des sites ganglionnaires ou extra-ganglionnaires avec ou sans maladie résiduelle
Réponse métabolique partielle	Deauville 4 ou 5, avec diminution de la fixation par rapport à la TEP pré-thérapeutique. En fin de traitement, correspond à la maladie résiduelle.
Maladie métabolique stable	Deauville 4 ou 5, sans modification significative par rapport à la TEP pré-thérapeutique
Maladie métabolique progressive	Deauville 4 ou 5, avec une augmentation de la fixation par rapport à la TEP pré-thérapeutique et/ou nouveaux foyers attribuables au lymphome

**Tableau 4 : Classification de Lugano.** D'après Cheson et al., JCO 2014 (22)

- Rôle du TEP-TDM dans l'évaluation initiale :
  - Le TEP-TDM devrait être réalisé en routine comme dans les essais cliniques dans tous les lymphomes FDG avides (LH, LBDGC, LF) ; il n'est pas recommandé en routine pour les lymphomes présentant une faible avidité pour le FDG (lymphome lymphocytaire, maladie de Waldenström, mycosis fongoïde, lymphome de la zone marginale) sauf s'il existe des arguments en faveur d'une transformation agressive.

- 
- Le TEP-TDM peut être utilisé afin de sélectionner le meilleur site à biopsier pour le diagnostic.
  - Le TEP-TDM initial est requis afin de déterminer la réponse au traitement par la réalisation d'examens ultérieurs.
  - Rôle du TEP-TDM intermédiaire :
    - Si une évaluation en cours de traitement est réalisée, la TEP est supérieure à la tomодensitométrie seule pour évaluer la réponse précoce.
    - Il n'est pas recommandé de modifier le traitement en fonction du résultat du TEP-TDM intermédiaire sauf en cas de progression manifeste.
    - L'examen devrait être réalisé le plus longtemps possible après la dernière cure de chimiothérapie.
  - Rôle dans l'évaluation de fin de traitement :
    - Le TEP-TDM est le standard pour l'évaluation de la rémission dans le cas des lymphomes FDG-avides.
    - En cas de persistance de lésions hypermétaboliques et si un traitement de rattrapage est envisagé, une biopsie pour confirmation anatomopathologique de la progression est recommandée.
    - Le TEP-TDM de fin de traitement devrait être réalisé au minimum 3 semaines après mais de préférence 6 à 8 semaines après la fin de la chimiothérapie, et 3 mois après une radiothérapie.
  - Dans le cadre du suivi des patients :
    - Les TEP-TDM de suivi ne sont pas recommandés du fait de la survenue de nombreux faux-positifs, de leur coût, des conséquences de l'exposition cumulative aux radiations et de l'absence de bénéfice démontré à la mise en évidence précoce des rechutes.

---

Les critères de réponse retenus suite à ces recommandations sont présentés en Annexe 3.

#### **D. Adaptation des critères de réponse au cas particulier des patients sous immunothérapie**

Ces dernières années, en oncologie et en hématologie se sont développées de nouvelles options thérapeutiques basées sur le principe de l'immunothérapie avec émergence en particulier des inhibiteurs de check-point immunologiques comme les anti-CTLA-4 et les inhibiteurs de PD-1(44). Ceux-ci ont particulièrement trouvé leur place en hématologie dans la prise en charge des patients atteints de LH en rechute/réfractaires chez qui les chimiothérapies classiques n'ont pas été suffisantes (45).

L'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques a soulevé de nouveaux problèmes pouvant interférer avec l'interprétation de la réponse au traitement. Il s'agit tout d'abord d'aspects de pseudo-progression tumorale ou « effet-flare », mais également de réelles progressions initiales, la cinétique d'action d'une immunothérapie étant moins rapide que celle d'une chimiothérapie cytotoxique, la réponse au traitement est donc plus lente à obtenir, on parle de « réponse retardée ». Enfin, ces immunothérapies ont des effets secondaires propres notamment d'ordre immunologique pouvant donc gêner l'interprétation du TEP-TDM d'évaluation.

Les premiers à avoir mis en évidence ces problématiques sont les oncologues qui utilisent depuis quelques années déjà des inhibiteurs de checkpoint immunologiques dans le mélanome, le cancer pulmonaire et le cancer rénal (46). Cela a mené à la modification de leurs critères de réponse en imagerie par la création de nouveaux critères appelés IRC pour Immune-related Response Criteria remplaçant les critères RECIST (morphologiques) et les critères PERCIST (métaboliques) développés pour l'évaluation de la réponse aux traitements « conventionnels ».

Il a donc été nécessaire en hématologie également, d'adapter les critères de réponse déjà établis aux problématiques posées par ces nouveaux traitements. En effet, conclure à tort à une progression

mènerait à un arrêt du traitement alors qu'en réalité, il s'agit possiblement d'une pseudo-progression, surtout dans un contexte de maladie réfractaire aux traitements conventionnels chez qui les options thérapeutiques sont limitées.

A cet effet, un groupe de travail a été formé et a mis en place les critères LYRIC (LYmphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria)(47) en adaptant les critères IRC à la classification de Lugano. Ces traitements se situant dans un contexte de maladie avancée où la place du TEP-TDM est beaucoup moins bien définie qu'en première ligne thérapeutique, l'évaluation de la réponse au traitement est principalement scanographique. Les critères LYRIC détaillent donc plus particulièrement l'évaluation de la réponse au scanner, même si une partie des critères est dédiée au TEP-TDM dont la place exacte dans cette indication reste à définir.

Ces nouveaux critères introduisent le concept de réponse indéterminée (IR). Cette catégorie peut correspondre soit à une réelle progression, soit une pseudo-progression, soit une réponse retardée. Cela permet de poursuivre le traitement en attendant la réalisation d'une imagerie de confirmation qu'il est conseillé de réaliser 12 semaines plus tard. Il existe 3 types de réponses indéterminées, seule la 3ème catégorie est dédiée à la TEP : un malade pour lequel sera mis en évidence une majoration de l'hypermétabolisme d'une ou plusieurs lésions sans augmentation concomitante en taille ou en nombre de celles-ci pourra être considéré en réponse indéterminée.

Réponse indéterminée		
Type 1	Type 2	Type 3
Augmentation de la charge tumorale globale $\geq 50\%$ , au cours des 12 premières semaines du traitement, <u>sans détérioration clinique.</u>	Augmentation de la charge tumorale globale $< 50\%$ , à tout moment du traitement, soit : a. par apparition de nouvelles lésions b. par l'augmentation en taille d'une ou plusieurs lésions existantes	Augmentation de la captation du FDG d'une ou plusieurs lésions sans augmentation concomitante de la taille ou du nombre des lésions
TEP-TDM de contrôle à 12 semaines		

**Tableau 5 : Critères LYRIC d'évaluation de la réponse au traitement des lymphomes sous immunothérapie.**  
D'après Cheson et al., Blood 2016 (47).

### E. Stratégies de traitement adaptées au TEP-TDM

Ces dernières années se sont développés de plus en plus d'essais cliniques évaluant des stratégies d'escalade ou de désescalade thérapeutique en fonction des résultats du TEP-TDM intermédiaire. Dans le cas des patients atteints de LH ou de LBDGC en rechute ou réfractaires traités par chimiothérapie haute dose et avant autogreffe, l'évaluation par TEP-TDM est supérieure au scanner. La SSP et la survie globale sont meilleures si le TEP-TDM pré transplantation est négatif. Le TEP-TDM permet ainsi d'identifier les patients chimio réfractaires qui bénéficieraient alors plus de traitements alternatifs en leur évitant la toxicité d'une autogreffe qui ne leur apporterait pas d'avantages en termes de réponse (14,48).

#### 1. Dans le lymphome de Hodgkin

Dans le cas du LH, de nombreux essais ont été menés pour adapter la prise en charge thérapeutique en fonction des résultats du TEP-TDM :

- Dans les formes localisées, des tentatives d'allègement du traitement en cas de bonne réponse sur le TEP-TDM intermédiaire ont été menées, sans franc succès :

- L'essai H10 (49) est un essai randomisé de phase III mené chez des patients nouvellement diagnostiqués d'un LH de stade localisé I/II. L'objectif de l'étude était d'évaluer si la radiothérapie de fin de traitement pouvait être évitée sur la base des résultats d'un TEP-TDM précoce réalisé après 2 cycles d'ABVD. Les patients ayant un TEP-TDM à 2 cures négatif (score de Deauville 1 ou 2) étaient randomisés pour recevoir ou non une radiothérapie complémentaire après une 3<sup>ème</sup> et dernière cure d'ABVD. L'étude a dû être interrompue car il existait un risque augmenté de progression dans le groupe expérimental qui ne recevait pas de radiothérapie de fin de traitement.
- Dans l'étude RAPID (50), 571 patients avec LH de stade IA ou IIA nouvellement diagnostiqués étaient évalués par TEP-TDM après 3 cures d'ABVD. Les patients avec un TEP-TDM négatif (score de Deauville à 1 ou 2) étaient randomisés entre une radiothérapie complémentaire (30Gy en IF-RT) versus pas de traitement supplémentaire. Les patients avec un TEP-TDM positif (score de Deauville  $\geq 3$ ) recevaient une 4<sup>ème</sup> cure d'ABVD suivie d'une radiothérapie localisée. 420 patients ont pu être randomisés après obtention d'un TEP-TDM négatif. La survie sans progression à 3 ans était moins bonne dans le groupe ne recevant pas de radiothérapie complémentaire.

Le TEP-TDM intermédiaire ne permet pas d'envisager de désescalade thérapeutique chez les patients avec un LH localisé bons répondeurs précoces.

- En revanche, en ce qui concerne l'escalade thérapeutique dans les formes localisées, à partir de la même cohorte de LH stade I et II de l'essai H10 (51), les patients avec un TEP-TDM intermédiaire positif randomisés dans le bras expérimental poursuivaient le traitement par 2 cycles de BEACOPP escaladé et une radiothérapie localisée. La SSP à 5 ans de ces patients était de 90,6% contre 77,4% dans le groupe standard qui poursuivait

l'ABVD. Cette étude a permis de montrer l'intérêt du TEP-TDM intermédiaire dans le cadre d'une adaptation thérapeutique TEP guidée.

- Dans les formes disséminées :
  - L'essai RATHL (Response Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study) (17,52) a inclus 1214 patients avec un LH de stade IIB à IV et IIA avec facteurs défavorables. Chez ces patients traités par ABVD, une tentative de désescalade était proposée en fonction du résultat du TEP-TDM intermédiaire. En effet, les patients avec un TEP-TDM à 2 cures négatif (score de Deauville 1, 2 ou 3) étaient randomisés pour poursuivre soit 4 cures supplémentaires d'ABVD soit une désescalade par 4 cures d'AVD (avec arrêt de la Bléomycine). Les patients avec un TEP-TDM à 2 cures positif étaient escaladés par différents régimes dérivés du BEACOPP. La survie globale et la survie sans progression à 3 ans étaient globalement similaires respectivement à 97,2 et 85,7% dans le groupe ABVD et 97,6 et 84,4% dans le groupe AVD. Cet essai a donc permis d'autoriser l'arrêt de la Bléomycine à partir du cycle 3, sans compromettre la réponse au traitement tout en limitant la toxicité pulmonaire de celle-ci sur le long terme. La SSP et la survie globale à 3 ans des patients ayant nécessité une escalade par BEACOPP étaient respectivement de 67,5% et de 87,8%.
  - L'essai HD 15(53) est une étude prospective randomisée de phase 3 dans laquelle 2126 patients avec un LH de forme disséminée ont été inclus. L'objectif de cette étude était de déterminer la meilleure chimiothérapie pour ces patients (randomisation dans 3 groupes de traitement évaluant 3 schémas d'administration d'intensité différente d'une polychimiothérapie de type BEACOPP) et de guider la radiothérapie sur les masses résiduelles hypermétaboliques de plus de 2,5 cm selon les résultats du TEP-TDM.

Les patients avec un TEP-TDM positif en fin de traitement ont un risque augmenté de rechute malgré l'ajout de la radiothérapie. L'intérêt pronostique du TEP-TDM de fin de traitement est confirmé avec une SSP à 5 ans de 91,5% si celui-ci est négatif.

- L'étude AHL 2011 (54) a inclus 823 patients avec des LH disséminés du sujet jeune (stades III/IV ou II bulky, de haut risque) et s'intéressait à la désescalade thérapeutique : tous les patients recevaient un traitement de type BEACOPP escaladé deux cures puis une réévaluation par TEP-TDM, une désescalade par ABVD était réalisée dans le groupe expérimental en cas de TEP 2 négative (Deauville 1, 2 ou 3 avec un cut-off à 140% du bruit de fond hépatique pour différencier les scores de Deauville 3 et 4). La SSP à 5 ans était de 86,2% dans le groupe standard et de 85,7% dans le groupe expérimental. Cette étude a ainsi permis de rendre la désescalade thérapeutique possible sans compromettre la réponse au traitement et en diminuant la toxicité de celui-ci.
- L'essai HD18 du GHSG (55) incluait 2101 patients avec un LH stade IIB-IV ; les patients du bras standard recevaient 6 cures de BEACOPP escaladé, les patients du bras expérimental avec TEP scanner négatif après 2 cures étaient randomisés pour recevoir un total de 4 ou 6 BEACOPP escaladé ; les patients avec un TEP-TDM positif après 2 cures étaient quant à eux randomisés pour recevoir soit 6 BEACOPP escaladé soit 6 BEACOPP escaladé en association à du Rituximab. Cette étude a pu mettre en évidence la possibilité de réduire le traitement à 4 cures de BEACOPP escaladé au total pour les patients en bonne réponse après 2 cures (SSP à 5 ans à 90,8% dans le bras standard avec 6 cures contre 92,2% dans le bras expérimental avec 4 cures). L'ajout de Rituximab pour les patients en réponse insuffisante n'améliorait pas le pronostic de ceux-ci (SSP

à 5 ans 89,7% sans et 88,1% avec Rituximab). La poursuite des cures de BEACOPP escaladé pour un total de 6 cures malgré un TEP-TDM intermédiaire positif permet de récupérer une bonne SSP.

## **2. Dans le LBDGC**

Dans le LBDGC, l'adaptation du traitement en fonction des résultats du TEP-TDM a également été étudiée:

- L'essai LNH 2007 3B (56,57) est un essai randomisé de phase 2 dont l'un des objectifs était d'évaluer la consolidation en fonction de la réponse obtenue au TEP-TDM chez des patients avec un LBDGC nouvellement diagnostiqué IPI 2 ou 3. Les patients TEP2-/TEP4- recevaient une consolidation par immuno-chimiothérapie classique ; les patients TEP2+/TEP4- recevaient quant à eux une intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH. L'analyse du TEP-TDM était visuelle selon les critères IHP avec un métabolisme supérieur à 25% du bruit de fond pour être considéré comme significatif. Les auteurs de cette étude soulignent le fait que la SSP et la survie globale des 25 % de patients TEP2-/TEP4- recevant une consolidation par immuno-chimiothérapie seule est similaire à celle de patients identiques recevant une autogreffe en 1ère ligne (58) suggérant que chez ces patients « répondeurs rapides », l'autogreffe en 1ère ligne n'est pas nécessaire. Les patients considérés comme « répondeurs lents » TEP2+/TEP4- recevant une autogreffe avaient la même SSP et la survie globale que les répondeurs rapides traités par immuno-chimiothérapie. L'impact de cette étude est cependant pondéré par l'absence de bras standard ainsi que la présence de nombreux faux positifs en TEP-TDM.
- Plusieurs études d'escalade thérapeutique en cas de TEP-TDM intermédiaire positif ont été menées avec obtention de résultats discordants. L'intensification du traitement ne permet pas de manière systématique de rattraper le pronostic pauvre des patients qui

gardent un TEP-TDM intermédiaire positif. L'évaluation de la réponse par l'utilisation du calcul du  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  permet de diminuer le nombre de faux positifs et de mieux évaluer le devenir des patients par rapport aux méthodes visuelles (59–61).

Plusieurs essais ont par la suite été développés dans le LBDGC pour adapter la stratégie thérapeutique sur les données du TEP-TDM intermédiaire cette fois-ci interprété selon le  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  :

- Dans l'essai randomisé de phase III PETAL (61), 862 patients présentant un LNH agressif étaient inclus (LBDGC : 609 patients, LPM : 42 patients, LF de grade III : 42 patients, LNH T : 76 patients). Ils bénéficiaient d'une évaluation par TEP-TDM après 2 cures d'immuno-chimiothérapie de type R-CHOP interprété selon la méthode du  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  (RITUXIMAB uniquement pour les patients CD20 positifs). La suite du traitement dépendait du résultat de cette TEP intermédiaire. Les patients avec une TEP intermédiaire positive étaient randomisés pour recevoir soit un traitement plus intensif (type Burkitt) soit 6 cures supplémentaires de R-CHOP. Les patients avec une TEP-2 négative étaient randomisés pour recevoir 4 cures supplémentaires de R-CHOP plus ou moins deux injections supplémentaires de RITUXIMAB. 108 patients soit 12,5% avaient une TEP-2 positive, 754 soit 87,5% une TEP négative avec une survie globale et une survie sans événement statistiquement meilleurs, indépendamment de l'IPI. Chez les patients TEP-2 positifs, l'intensification thérapeutique par un protocole Burkitt-like n'améliorait pas le pronostic de ces patients. Pour les patients TEP-2 négative, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 4 R-CHOP supplémentaires et 4 R-CHOP plus 2 cures de RITUXIMAB. Cette étude confirme également la supériorité du  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  sur le score de Deauville dans l'évaluation intermédiaire des LNH agressifs.
- L'étude GAINED dont les résultats ne sont pas encore publiés (62) a inclus des patients avec LNH de haut grade ( $\text{IPI} \geq 1$ ) en 1ère ligne recevant en induction de manière

randomisée un traitement par Rituximab + chimiothérapie ou Obinutuzumab + chimiothérapie. Un TEP-TDM est réalisé au diagnostic, après 2 et après 4 cures, interprété selon le  $\Delta$ SUVmax. Un des objectifs de l'étude sera de déterminer si le TEP-TDM précoce permet de sélectionner les patients nécessitant ou non la réalisation d'une autogreffe en 1ère ligne.

## **F. Concepts en cours d'étude**

Il s'agit notamment du développement de méthodes quantitatives pouvant estimer la masse tumorale comme le Volume Métabolique Tumoral Total (TMTV) et le Total Lesion Glycolysis (TLG).

Le TMTV correspond au volume de masse tumorale présentant une augmentation de l'intensité de fixation au 18F-FDG. Le TLG est quant à lui obtenu en multipliant le TMTV et le SUVmédian. Le TLG global d'un patient correspond à la somme des TLG de toutes les lésions focales étudiées.

Des études rétrospectives ont montré que le volume métabolique tumoral au diagnostic était un facteur pronostique indépendant de SSP dans le LBDGC(63), le LH(64), le LF(65), le LPM et les lymphomes T périphériques (66). Le rôle précis de ces indicateurs doit être confirmé dans de plus importantes cohortes, prospectives (67).

On assiste également ces dernières années à l'émergence de nouveaux marqueurs radiopharmaceutiques comme la 18F-Fludarabine dans les lymphomes indolents et l'exploration des atteintes du système nerveux central (68) ou encore la 18F-Fluorothymidine dans l'évaluation thérapeutique précoce des lymphomes (69).

### **III. Indications du TEP-TDM par hémopathie**

#### **A. Lymphome de Hodgkin**

##### **1. *Epidémiologie et généralités***

Le LH est une hémopathie fréquente, représentant environ 10% des lymphomes. Dans 95% des cas il s'agit d'une forme dite classique, elle-même divisée en 4 sous catégories histologiques : le LH scléronodulaire (70%), le LH à cellularité mixte (20-25%), le LH riche en lymphocytes (5%) et le LH à déplétion lymphocytaire (1%)(70).

Les 5% restants sont représentés par le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire anciennement appelé paragranelome de Poppema et Lennert. Il s'agit d'une forme particulière dont l'évolution et la prise en charge diagnostique et thérapeutique diffèrent de celle des formes classiques, ils ne sont donc pas détaillés dans cette partie.

L'incidence en Europe des LH classiques est d'environ 2,3 cas pour 100.000 habitants, l'incidence en France en 2012 était de 1880 nouveaux cas dont 55% chez l'homme. Contrairement aux autres hémopathies dont d'incidence augmente progressivement avec l'âge, ici la courbe d'incidence adopte un aspect bimodal avec la survenue d'un 1<sup>er</sup> pic à 25 ans de même intensité entre les deux sexes, puis d'un second pic entre 70 et 80 ans plus élevé chez l'homme (71).

Le LH est une hémopathie de bon pronostic avec entre 80 et 90% de guérison tous stades confondus grâce aux stratégies thérapeutiques actuelles.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des cellules tumorales de Hodgkin et de Reed-Sternberg, ces cellules dérivent d'un progéniteur B, sont CD15 et CD30 positives. Elles représentent moins de 5% de la masse tumorale, le reste étant composé d'un riche microenvironnement tumoral composé de divers types cellulaires : lymphocytes B et T, histiocytes, polynucléaires éosinophiles, plasmocytes...

Le bilan d'extension initial est fondamental car il permet de classer les patients en différents groupes : stade localisé sans critères défavorables, stade localisé avec critères défavorables et stade avancé ; la stratégie thérapeutique recommandée dépend du groupe pronostique dans lequel se trouve le patient. Il existe deux définitions différentes de ces groupes pronostiques, l'une provenant de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer : organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer), la seconde du GHSG (German Hodgkin Study Group : groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin).

Groupe de traitement	EORTC	GHSG
Stades localisés	Stade I et II (sus-diaphragmatique) sans facteurs de risque	Stade I et II sans facteur de risque
Stades intermédiaires	Stade I et II (sus-diaphragmatique) avec au moins 1 facteur de risque	Stade I et IIA avec au moins 1 facteur de risque Stade IIB avec facteur de risque C et/ou D
Stades avancés	Stades III et IV	Stade III et IV Stade IIB avec facteur de risque A et/ou B
FACTEURS DE RISQUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Masse médiastinale avec <math>IMT \geq 0,35</math></li> <li>B. Age <math>\geq 50</math> ans</li> <li>C. VS <math>&gt; 50</math>mm/h et absence de signes d'évolutivité ou VS <math>&gt; 30</math>mm/h et signes d'évolutivité</li> <li>D. <math>\geq 4</math> aires ganglionnaires atteintes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Masse médiastinale avec <math>IMT \geq 0,33</math></li> <li>B. Atteinte extra nodale</li> <li>C. VS <math>&gt; 50</math>mm/h et absence de signes d'évolutivité ou VS <math>&gt; 30</math>mm/h et signes d'évolutivité</li> <li>D. <math>\geq 3</math> aires ganglionnaires atteintes</li> </ul>

**Tableau 6 : Groupes de traitement des LH selon l'EORTC et le GHSG.**D'après Eichenauer et al, Annals of Oncology, 2018 (72).

La problématique actuelle dans le LH est le choix du meilleur traitement, qui va tout en gardant la même efficacité, ne pas engendrer trop d'effets secondaires sur le long terme (seconds cancers en particulier les myélodysplasies ou les cancers du sein et du poumon chez les patients irradiés, complications cardio-vasculaires, thyroïdiennes...).

D'après les recommandations de l'ESMO de 2018 (72) sur la prise en charge thérapeutique des LH du sujet jeune :

- Le traitement des stades localisés favorables repose sur une poly chimiothérapie de type ABVD (Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine) suivie d'une radiothérapie localisée (2 à 3 cycles d'ABVD, radiothérapie 20 à 30Gy).
- Pour les stades intermédiaires, il existe plusieurs approches. Soit comme dans les formes localisées une poly chimiothérapie de type ABVD suivie d'une radiothérapie localisée avec un nombre de cures et une dose d'irradiation plus importants (4 ABVD et une radiothérapie 30 Gy). Soit, si le patient est jeune et éligible à un traitement plus intensif, une chimiothérapie de type BEACOPP escaladé (Bléomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vinscristine, Procarbazine, Prednisone) peut être proposée pour 2 cycles suivis de 2 cycles d'ABVD et d'une radiothérapie 30 Gy.
- Pour les stades avancés, le traitement repose sur une poly chimiothérapie et une adaptation de celle-ci en fonction des résultats du TEP-TDM intermédiaire. Là encore, plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles, soit en utilisant l'ABVD pour 6 à 8 cycles. En cas de TEP-2 négatif, un arrêt de la Bléomycine chez les patients les plus à risque de toxicité pulmonaire est envisageable (étude RATHL(52)). En revanche, en cas de TEP-2 positif, le relai vers une chimiothérapie plus intensive (BEACOPP escaladé par exemple) est recommandé. L'autre stratégie thérapeutique envisageable est d'initier un traitement par BEACOPP escaladé et de soit le relayer par 4 cycles d'ABVD en cas de TEP-2 négatif (sur les données de l'AML 2011(54)) soit de le poursuivre en limitant le nombre de cures (sur les données de l'étude HD18 (55)).

## **2. Recommandations existantes sur l'usage du TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin**

Les recommandations de l'ESMO de 2018 (72), de la NCCN mises à jour en 2019 (73), de l'HAS, dans le dernier guide portant sur le parcours de soins du patient atteint de LH publié en 2014 (74) et finalement de la SFMN (75) mises à jour en 2018 s'accordent sur la place du TEP-TDM qui devrait être réalisé :

- Au diagnostic, il permet d'ailleurs de s'affranchir de la réalisation d'une BOM pour l'évaluation de l'extension ostéo médullaire, il fait partie des examens « indispensables » selon la NCCN. Selon l'HAS, il permet « d'améliorer la qualité de la stadification de l'atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire en complétant les données des autres examens d'imagerie ».
- En évaluation intermédiaire après 2 cycles de chimiothérapie pour adapter la prise en charge thérapeutique, quel que soit le groupe pronostique et le traitement choisi, pour éventuelle adaptation de la prise en charge thérapeutique. L'interprétation du TEP-TDM se fait selon le score de Deauville. En cas de score de Deauville à 5, une nouvelle biopsie est fortement recommandée.
- En fin de traitement afin de d'assurer de la rémission complète métabolique et pour l'évaluation des masses résiduelles.
- Il n'y a pas d'indication à la réalisation de TEP-TDM de surveillance notamment à cause du risque important de faux positifs.

### **B. Lymphome B diffus à grandes cellules**

#### **1. Epidémiologie et généralités**

Il s'agit du lymphome le plus fréquent, représentant près de 40% de l'ensemble des lymphomes.

L'incidence annuelle en Europe est de 3,8 pour 100.000 habitants (43). L'incidence en France en

2012 était de 4096 nouveaux cas dont 60% chez l'homme. La médiane d'âge de survenue était de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme ; au diagnostic, 2/3 des patients ont plus de 65 ans (71).

Sur le plan anatomopathologique, on observe une prolifération diffuse de grandes cellules B matures. Sur le plan moléculaire, on distingue plusieurs sous-types de LBDGC selon la cellule d'origine menant à la transformation lymphomateuse : cellule B issue du centre germinatif (phénotype GC), cellule B activée (phénotype ABC) ainsi qu'un groupe « inclassable » dit non-GC. Ces entités diffèrent tant sur le plan génétique, moléculaire qu'évolutif ayant mené ces dernières années au développement de stratégies thérapeutiques différentes. Il existe également parmi ces LBDGC des entités plus agressives caractérisées par la présence de réarrangements du gène MYC associé lui-même à un réarrangement de BCL2 ou plus rarement BCL6 (on parle de double hit) ou de BCL2 et BCL6 (triple hit). Ces LBDGC double et triple hit sont des formes beaucoup plus agressives de LBDGC (70).

Concernant le pronostic, on note une amélioration nette de celui-ci depuis l'utilisation du Rituximab (un anticorps monoclonal anti CD20), avec obtention de rémissions de longue durée dans 60 à 70% des cas.

La prise en charge thérapeutique de ces patients selon l'ESMO (43) dépend de leur âge et de leur score pronostique (IPI ou aa-IPI) (voir Tableau 7) :

- Pour les patients jeunes, avec un risque faible (aa-IPI=0) : une poly chimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) en association à une immunothérapie par Rituximab pour un total de 6 cures est proposée.
- Pour les patients jeunes avec un risque intermédiaire faible (aa-IPI=1) ou de risque faible mais avec une forte masse tumorale (Bulky défini par la présence d'une masse de plus de 10 cm dans son plus grand axe) : une induction par une poly chimiothérapie

intensifiée de type R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicine, Vindesine, Cyclophosphamide, Bleomycine, Prednisolone) suivie d'une consolidation séquentielle est recommandée. L'alternative proposée est la réalisation de 6 cures de R-CHOP suivies d'une radiothérapie sur la zone bulky initiale.

- Pour les patients jeunes avec un risque intermédiaire élevé (aa-IPI > 1) : il n'existe pas de réel standard de traitement chez cette catégorie de patients, les traitements semblants les plus efficaces sont le CHOP 6 à 8 cures avec en association au Rituximab, le R-ACVBP comme dans le groupe précédent ou le R-CHOEP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Etoposide, Prednisolone). Aucun essai n'a comparé entre eux ces différents traitements. Le rôle du TEP-TDM intermédiaire pour sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de CSH est en cours d'étude (62). Il est recommandé d'associer à ces traitements systémiques une prophylaxie neuro-méningée.
- Pour les sujets âgés (entre 60 et 80 ans) : une poly chimiothérapie de type R-CHOP est recommandée pour 6 à 8 cures toujours en association au Rituximab.
- Pour les patients très âgés (> 80 ans) : une poly chimiothérapie allégée de type R-miniCHOP peut être proposée ou d'autres régimes de chimiothérapie comprenant de la Gemcitabine ou de l'Etoposide.

IPI	aaIPI
Age > 60 ans	
Stade Ann Arbor III/IV	Stade Ann Arbor III/IV
LDH > normale	LDH > normale
OMS > 1	OMS > 1
1 site extra ganglionnaire ou plus	

Score IPI	Survie globale à 5 ans	Score aaIPI	Survie globale à 5 ans
0/1	73%	0	83%
2	51%	1	44%
3	43%	2	37%
4/5	26%	3	21%

**Tableau 7 : Scores pronostiques utilisés dans le LBDGC : IPI et aaIPI (76).**

## **2. Recommandations existantes sur l'usage du TEP-TDM dans la prise en charge des LBDGC**

Les recommandations de l'ESMO sur le sujet datant de 2015 (43), de la NCCN mises à jour en 2019(42), de l'HAS (guide de prise en charge des LNH date de mars 2012(77) avec une actualisation en 2015 des actes et prestations pris en charge dans le cadre de ces pathologies (78)) et enfin de la SFMN (75) mises à jour en 2018 s'accordent également sur la place du TEP-TDM dans la prise en charge des patients atteints de LBDGC :

- Au diagnostic : il s'agit du « gold-standard ». Une fixation de FDG focale est plus sensible que la BOM pour détecter un envahissement médullaire et permet de s'abstenir de la réalisation d'une BOM au diagnostic si présent. Cependant, la BOM reste nécessaire en cas d'absence de localisation médullaire en TEP et si le résultat de celle-ci a un impact sur la prise en charge thérapeutique.
- Pour l'évaluation intermédiaire après 3 à 4 cycles de chimiothérapie pour exclure une progression en cours de traitement, il n'existe pas de recommandations pour le moment concernant la réalisation d'une TEP intermédiaire précoce (après 2 cures). Le TEP-TDM n'est pas recommandé actuellement pour adapter la stratégie thérapeutique de ces patients. Si une modification de traitement est envisagée, la réalisation d'une nouvelle biopsie est fortement encouragée.

- En fin de traitement, pour s'assurer de la réponse métabolique complète, il s'agit là encore du standard pour l'évaluation de la réponse, l'interprétation se fait selon le score de Deauville et les recommandations de Lugano.
- Le TEP-TDM n'est pas recommandé dans le cadre du suivi (seul le scanner l'est). Il peut cependant, selon la NCCN, être réalisé dans le cadre du suivi d'atteinte osseuses uniquement évaluables par cet examen (au maximum un examen tous les 6 mois pendant 2 ans).

### **3. Cas particulier du lymphome primitif du médiastin**

Le lymphome primitif du médiastin est une forme variante de LBDGC qui se développe primitivement dans le médiastin avec une extension à distance dans moins de 25% des cas et dont l'histologie est celle d'un LBDGC avec des caractéristiques moléculaires intermédiaires entre le LBDGC et le LH. Ces LNH représentent environ 10% des LBDGC et sont plus fréquemment retrouvés chez de jeunes adultes avec une médiane d'âge de 35 ans et une légère prédominance féminine (79).

On retrouve fréquemment chez ces patients une masse plus ou moins volumineuse située dans le médiastin antérieur, des masses résiduelles sont donc régulièrement observées en fin de traitement.

Pour l'ESMO (79) et le NCCN (42), le TEP-TDM est recommandé pour le LPM comme pour le LBDGC pour l'évaluation initiale (en particulier pour rechercher une extension à distance du médiastin) et en fin de traitement pour évaluer les masses résiduelles. La VPP du TEP-TDM dans cette indication est bonne, en revanche, il existe une fréquence relativement élevée de faux positifs (inflammation résiduelle, rebond thymique) raison pour laquelle toute modification de stratégie thérapeutique doit être motivée par des arguments solides en faveur d'une progression, la biopsie étant fortement encouragée.

## **C. Lymphome Folliculaire**

### **1. Epidémiologie et généralités**

Il s'agit du 2ème type de LNH rencontré en termes de fréquence. L'incidence des lymphomes folliculaires en France en 2012 était de 2530 nouveaux cas dont 52% chez l'homme, cela correspond à une incidence annuelle de 2,5 pour 100.000 habitants. La médiane d'âge de survenue est de 64ans chez l'homme et 66 ans chez la femme. Il s'agit d'une hémopathie de bon pronostic avec une survie nette à 5 ans en France de 80% sur la période 2001-2004 (71).

Le lymphome folliculaire est une hémopathie indolente B associée à une longue durée de survie globale, elle reste cependant incurable à ce jour. Ce LNH est caractérisé par la présence quasi constante de la translocation  $t(14;18)(q32;q21)$  menant à une surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl2. On distingue différents grades anatomopathologiques de LF en fonction du nombre de cellules centroblastiques observées par champ : grades I-II, IIIA et IIIB. Les LF de grade IIIB ont des évolutions agressives et sont pris en charge de la même manière que les LBDGC et ne seront donc pas traités dans cette partie.

Le standard de traitement actuellement reconnu chez les patients présentant des critères de forte masse tumorale(80) repose sur une association de Rituximab + chimiothérapie (38). Cependant des formes localisées peuvent bénéficier soit de traitements moins intensifs (immunothérapie seule) soit d'une radiothérapie localisée, raison pour laquelle un bilan d'évaluation initial précis est nécessaire (81).

### **2. Données sur l'utilisation du TEP-TDM dans l'évaluation des lymphomes folliculaires**

Le LF est presque toujours FDG avide, et ce peu importe le grade tumoral (82).

Il a été montré que l'utilisation du TEP-TDM pour l'évaluation initiale des LF était plus précise que le scanner seul avec des modifications de stades (stade I ou II vers III ou IV) chez 31% des patients amenant à des modifications de stratégies thérapeutiques chez 14% des patients (83).

Le score de Deauville est fiable pour évaluer la réponse en fin de traitement dans cette indication (TEP-TDM positif si score de Deauville  $\geq 4$ ) (84). A partir de la même cohorte multicentrique de patients, le rôle pronostique du TEP-TDM de fin de traitement (6 cures de R-CHOP puis 2 cures de Rituximab seul) a également pu être mis en évidence avec une SSP à 42 mois de 32,9% dans le groupe TEP-TDM positif contre 70,7% si le TEP-TDM de fin de traitement est négatif (85).

Concernant le rôle du TEP-TDM dans l'évaluation intermédiaire, le TEP-TDM réalisé après 4 cures de R-CHOP était prédictif du devenir des patients avec une SSP à 2 ans de 86% contre 61% si le TEP-TDM restait positif ; cependant, dans cette indication, le TEP-TDM avait une moins bonne VPN et VPP que dans le LH (38) et il n'y avait pas de différence en terme de survie globale.

### ***3. Recommandations existantes sur l'usage du TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes folliculaires***

D'après les dernières recommandations de l'ESMO de 2016 (81), de la NCCN de 2019 (42) et de la SFMN dans ses recommandations de 2018 (75), le TEP-TDM est recommandé :

- Pour l'évaluation initiale, il est notamment jugé indispensable en cas de stade localisé si un traitement par radiothérapie envisagé.
- Pour l'évaluation de fin de traitement afin de s'assurer de la réponse métabolique complète (en utilisant l'échelle de Deauville), du fait de son caractère pronostique même s'il n'existe à ce jour aucune donnée sur la conduite à tenir en cas de TEP-TDM positif.
- À la rechute notamment pour s'assurer de l'absence de transformation agressive et guider une biopsie.
- Le TEP-TDM n'est pas indiqué dans le suivi post thérapeutique.

Concernant l'HAS (78) (77):

- Le TEP-TDM fait partie des actes techniques à réaliser au diagnostic pour l'évaluation initiale de tous les LNH sauf le LZM et le lymphome lymphocytaire. L'HAS n'a pas émis de recommandations spécifiques sur la prise en charge des patients atteints de LF, le dernier guide dédié aux LNH date de 2012, le TEP-TDM n'y est mentionné que pour les LBDGC.

## **D. Lymphome à cellules du manteau**

### **1. Epidémiologie et généralités**

Le LCM est une hémopathie rare représentant environ 5% des LNH avec une incidence annuelle de 1 à 2 pour 100.000 habitants. L'incidence en France en 2012 des LCM était de 659 nouveaux cas dont 75% chez l'homme. Il s'agit d'une hémopathie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic de 74 ans, et dont l'incidence augmente avec l'âge. La moitié des cas est observée chez des patients de plus de 75 ans (71).

Le LCM est une hémopathie lymphoïde B mature de comportement agressif mais restant incurable. Il s'agit d'une prolifération de petites cellules B matures, CD5 positives définies par la présence d'une translocation t(11;14)(q13;q32) aboutissant à la surexpression de la cycline D1. Il en existe 2 grands types : le LCM « classique » qui se développe in situ à partir de cellules B naïves se trouvant dans la zone du manteau du ganglion et sur-expriment généralement SOX11. Il s'agit d'une forme ganglionnaire et extra-ganglionnaire, génétiquement instable acquérant de nouvelles mutations et pouvant évoluer vers des formes plus agressives pleiomorphes ou blastoïdes (en cas de del(17p) ou de mutation p53). Le 2ème sous-type est SOX11 négatif, se présente sous une forme leucémique et est d'évolution moins agressive (70).

Le traitement initial repose sur une poly chimiothérapie en association à du Rituximab dont les modalités dépendent en particulier de l'âge et de l'état général du patient, les sujets jeunes et chimio

sensibles pouvant bénéficier de stratégies thérapeutiques plus intensives avec autogreffe de CSH en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (86).

## **2. Données sur l'utilisation du TEP-TDM dans l'évaluation des LCM**

L'avidité pour le 18F-FDG des LCM a été démontrée par plusieurs études (14,82).

Le SUVmax au diagnostic semble avoir dans cette pathologie un impact pronostique et permettrait de distinguer des patients au devenir plus sombre. En effet, dans une étude multicentrique (87) un SUVmax au diagnostic supérieur à 5 était associé à une survie globale à 5 ans de 34 % contre 87,7% dans l'autre groupe. La SSP médiane était respectivement de 10,6 mois et de 45,3 mois. Dans cette étude, le TEP-TDM modifiait le stade d'Ann Arbor chez 45% des patients en comparaison au scanner seul.

Une étude rétrospective multicentrique (88) a étudié l'apport du TEP-TDM dans l'évaluation initiale de patients atteints de LCM. 100% des patients avaient un TEP-TDM anormal, cependant, le TEP-TDM identifiait mal les atteintes ostéo-médullaires (2 patients sur 17) et gastro-intestinales (1 patient sur 9), de ce fait le TEP-TDM modifiait peu le stade de Ann Arbor par rapport aux méthodes conventionnelles (examen clinique, scanner, BOM et endoscopie digestive). Le SUVmax médian était de 8,6 [1,7-18,8]. 81% des patients bénéficiaient d'un TEP-TDM d'évaluation de fin de traitement, chez ces patients la sensibilité et la spécificité du TEP-TDM pour prédire la rechute était de 100 et 88% respectivement (contre 100% et 76% pour le scanner seul). Dans cette étude, les deux paramètres ayant un impact pronostique sur la survie étaient l'IPI au diagnostic et la réponse en fin de traitement en utilisant le TEP-TDM. Cette étude a également pu confirmer le fait que les patients ayant au diagnostic un SUVmax supérieur à 6 semblaient avoir un moins bon pronostic que les autres.

L'impact pronostique du TEP-TDM intermédiaire et de fin de traitement a été étudié par une autre équipe (89) chez 53 patients avec un LCM traités en 1<sup>ère</sup> ligne par une poly chimiothérapie de type

R-HyperCVAD (Rituximab, Cyclophosphamide en fractionné, Doxorubicine, Vincristine, Dexaméthasone). Ces patients bénéficiaient d'un TEP-TDM au diagnostic, d'un TEP-TDM intermédiaire après 2 ou 3 cures et en fin de traitement, ces examens étaient interprétés selon les critères IHP. L'avidité au 18F-FDG au diagnostic était retrouvée dans cette série chez 92% des patients avec un SUVmax médian à 8,1 [1,6-32,7]. Le résultat du TEP-TDM de fin de traitement avait un impact pronostique sur la SSP mais pas sur la survie globale ; le résultat du TEP-TDM intermédiaire n'avait d'impact pronostique ni sur la SSP ni sur la survie globale.

### ***3. Recommandations existantes sur l'usage du TEP-TDM dans l'évaluation des lymphomes du manteau***

D'après les recommandations de l'ESMO de 2017(86), de la NCCN mises à jour en 2019 (42) et les recommandations de 2018 de la SFMN (75), le TEP-TDM est recommandé dans les LCM :

- Au diagnostic, en complément ou en remplacement du scanner, pour faire le bilan d'extension de la maladie. Le TEP-TDM est particulièrement recommandé dans le rare cas des stades localisés I/II avant la réalisation d'une radiothérapie localisée. Il convient de tenir compte de sa faible sensibilité pour les atteintes ostéo médullaires et digestives.
- Après traitement d'induction pour décider d'un traitement de rattrapage en cas de réponse insuffisante ou d'une consolidation par Rituximab seul en cas de réponse complète.
- Le TEP-TDM n'est pas recommandé actuellement pour l'évaluation intermédiaire des LCM ni dans le cadre du suivi post thérapeutique.

## **E. Lymphomes T/NK matures**

### **1. Epidémiologie et généralités**

Ces lymphomes représentent 10 à 15% de l'ensemble des LNH, il s'agit d'une vaste catégorie regroupant plus de 20 entités différentes que l'on peut schématiquement diviser en 4 sous catégories (70,90) :

- Les lymphomes T « nodaux » (entre 60 et 80% des cas, les plus fréquents dans la population caucasienne) comprenant le lymphome T angioimmunoblastique, le lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK+ ou ALK-, le lymphome T périphérique NOS,
- Les lymphomes T/NK « extra-nodaux » : le lymphome T/NK extra nodal (nasal), le lymphome T associé aux entéropathies et le lymphome T hépatosplénique,
- Les lymphomes T primitifs cutanés comme le mycosis fongoïde par exemple,
- Les formes leucémiques de proliférations T matures : leucémie pro lymphocytaire T, leucémie à grands lymphocytes granuleux...

L'incidence en France en 2012 était de 1419 nouveaux cas dont 61% chez l'homme. La médiane d'âge au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme (71). Chaque entité a ses caractéristiques propres, cliniques, anatomopathologiques et évolutives.

Etant donné la faible prévalence de chacune d'entre elles, les études réalisées sur le rôle du TEP-TDM dans les lymphomes T ont inclus des patients aux histologies variées.

### **2. Données sur l'utilisation du TEP-TDM dans l'évaluation des LNH T et NK**

L'avidité pour le 18F-FDG est variable en fonction des différents sous-types de lymphomes T, dans une étude portant sur 135 patients atteints de lymphomes T(91), le TEP-TDM initial était positif chez 90% des patients quel que soit leur diagnostic, l'avidité pour le FDG était plus importante pour

les sous-types « agressifs » nodaux et les lymphomes T/NK extra-nodaux et moins importante dans le mycosis fongoïde non transformé et les autres lymphomes T cutanés. Dans cette série, 71% des patients avaient une atteinte extra nodale et dans 48% des cas, celle-ci se trouvait en dehors du champ habituellement utilisé en scanner (base du crane à mi-cuisse) suggérant le fait que dans ces hémopathies, la réalisation d'un TEP-TDM corps entier serait préférable.

Dans le cas particulier des lymphomes T/NK de type nasal où la radiothérapie fait partie de la stratégie thérapeutique, il a pu être montré dans une étude (92) reprenant les données de 52 patients nouvellement diagnostiqués que le TEP-TDM détectait plus de lésions que les méthodes conventionnelles seules (examen clinique, scanner injecté, BOM). Les résultats du TEP-TDM modifiaient le stade chez 21,2% des patients et le traitement dans 44,2% des cas.

Concernant l'évaluation de la réponse au traitement, une étude rétrospective multicentrique européenne (66) a étudié les données de 140 patients avec un lymphome T nodal afin de savoir si l'évaluation de la réponse par le TEP-TDM permettait chez ces patients de prédire la rechute. Sur les 140 patients, 43 avaient un TEP-TDM intermédiaire après 2 cures, 95 après 3 ou 4 cycles et 96 en fin de traitement. Le TEP-TDM était interprété en utilisant le score de Deauville. Les patients avec un TEP-2 positif (Deauville  $\geq 4$ ) avaient un pronostic significativement moins bon que ceux avec un TEP-TDM négatif. Cela était confirmé avec le TEP-TDM réalisé après 3 à 4 cures avec une SSP et une survie globale à 2 ans de 16 et 32% si TEP-4 positif contre 75 et 80% si TEP-4 négatif, des résultats similaires sont observés avec le TEP-TDM de fin de traitement.

### ***3. Recommandations existantes sur l'usage du TEP-TDM dans l'évaluation des LNH T et NK***

Dans les recommandations de l'ESMO mises à jour en 2015 (90), du NCCN (93) mises à jour en 2019 et de la SFMN de 2018 (75), le TEP-TDM est indiqué dans la prise en charge des lymphomes T et NK nodaux et extra-nodaux :

- Au diagnostic, d'autant plus qu'il s'agit de maladies avec une atteinte extra-nodale fréquemment associée, difficilement détectable par le scanner seul. Il peut être proposé pour rechercher une atteinte viscérale ou une transformation agressive d'un lymphome T cutané. Le TEP-TDM ne permet pas d'évaluer l'infiltration ostéo médullaire dans cette indication et la BOM reste indiquée.
- Dans le cadre de l'évaluation intermédiaire, la place du TEP-TDM n'est pas consensuelle, pour la SFMN, il n'est pas recommandé ; pour l'ESMO et la NCCN, un examen intermédiaire pour évaluer la chimio sensibilité de ces patients est conseillé (scanner ou TEP-TDM en fonction des données du diagnostic).
- En fin de traitement pour détecter une maladie résiduelle, bien que la persistance de lésions FDG avides en fin de traitement n'est absolument pas spécifique d'une atteinte lymphomateuse et nécessite dans tous les cas la réalisation d'une biopsie.
- Le TEP-TDM n'est pas indiqué dans le cadre du suivi de ces patients.

Le TEP-TDM n'est pas mentionné dans la prise en charge des lymphomes T à présentation leucémique.

## **F. Lymphome de la zone marginale**

### ***1. Epidémiologie et généralités***

Les LZM représentent environ 12% de l'ensemble des LNH. Il s'agit d'une hémopathie lymphoïde B indolente. Sous le terme lymphome de la zone marginale sont regroupées plusieurs entités : le lymphome splénique de la zone marginale (20%), les formes nodales (10%) et les formes associées aux muqueuses ou MALT (70%, dans un tiers des cas il s'agit du lymphome du MALT gastrique).

L'incidence en France en 2012 était de 1772 nouveaux cas dont 49% chez l'homme. L'âge médian au diagnostic était de 70 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes (71).

Il s'agit d'hémopathies de bon pronostic avec des taux de survie à 5 ans d'environ 90% pour les lymphomes du MALT, 80% pour les formes spléniques et 75% pour les formes nodales.

## ***2. Données sur l'utilisation du TEP-TDM dans l'évaluation des LZM***

En comparaison aux hémopathies précédemment citées, il existe très peu d'articles dédiés à ce sujet.

Le LZM nodal est habituellement FDG avide, ce qui est rarement le cas pour les formes extra-nodales (82,94). Dans une étude regroupant les données de 25 patients (95) présentant un LZM toutes formes confondues, le TEP-TDM avait une sensibilité de 96% contre 76% pour le scanner pour le bilan d'extension initial ; cela entraînait un changement du stade chez 5 patients, et une modification du traitement chez 2 patients. 15 patients sur les 25 avaient un TEP-TDM en fin de traitement, chez ces patients, la survie globale à 3 ans était de 100% si celui-ci était négatif contre 80% s'il était positif.

## ***3. Recommandations existantes sur l'usage du TEP-TDM dans l'évaluation des lymphomes de la zone marginale***

Pour l'ESMO dont les dernières recommandations sur le sujet datent de 2013 (96), comme pour le NCCN (42), seul le scanner est recommandé pour le diagnostic et le suivi de ces patients. Il est indiqué que « la valeur du TEP-TDM est controversée, l'utilité clinique incertaine et n'est pas recommandé ». Le TEP-TDM n'est recommandé qu'en cas d'arguments en faveur d'une transformation en lymphome de haut grade notamment pour guider une biopsie.

## **G. Autres hémopathies lymphoïdes B matures**

Il y a très peu de données dans la littérature concernant l'apport du TEP-TDM dans la prise en charge de ces hémopathies.

Le lymphome de Burkitt est une hémopathie lymphoïde B rare mais très agressive justifiant d'un traitement en urgence. Ce type de lymphome est FDG avide (82), cependant s'agissant d'une

urgence thérapeutique, le TEP-TDM ne doit en aucun retarder l'initiation de la prise en charge (42). Dans une étude reprenant les données de 15 patients (97) seulement 7 d'entre eux avaient pu avoir un TEP-TDM au cours du bilan initial, sur le peu de données acquises au sein de cette étude, le TEP-TDM semble être un outil sensible pour détecter des localisations nodales et extra nodales dans le lymphome de Burkitt.

Dans les autres hémopathies lymphoïdes B indolentes comme le lymphome lymphoplasmocytaire et en particulier la maladie de Waldenström ou encore le lymphome lymphocytaire, le TEP-TDM n'a sa place qu'en cas de suspicion de transformation où il peut également permettre de guider au mieux une biopsie (42,77,98).

#### **IV. Evaluation des pratiques professionnelles en France**

##### **A. L'HAS et ses missions**

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante française à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie (99). Son objectif est de « permettre un accès équitable et pérenne pour tous à des soins sûrs et efficaces ». Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2018, l'HAS a intégré l'Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico sociaux (ANESM) lui conférant ainsi un rôle global dans la prise en charge de la santé en France (100).

Elle a 3 missions principales :

- 1) Evaluer les produits de santé en vue de leur remboursement.
- 2) Recommander les bonnes pratiques professionnelles et les politiques de santé publique.
- 3) Mesurer et améliorer la qualité des soins dans les hôpitaux.

Dans le cadre de sa 2<sup>ème</sup> mission, l'HAS publie régulièrement des recommandations dans des domaines de compétence variés tels que les Programmes Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS), les Recommandations de Bonne pratiques (RBP) et des guides sur les maladies chroniques et Affections de Longue Durée (ALD) accessibles par tous sur son site internet ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Concernant sa 3<sup>ème</sup> mission de mesure et d'amélioration de la qualité des soins, l'HAS s'appuie sur la mise en place d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins, la certification des hôpitaux et des cliniques et l'accréditation des médecins et des équipes médicales. Pour mener à bien cet objectif, l'HAS se repose sur la réalisation d'évaluations des pratiques professionnelles (EPP).

## **B. L'évaluation des pratiques professionnelles**

Elle est obligatoire pour tout médecin, ceci est inscrit dans l'article L4133-1 du code de la santé publique (101) : « Le développement professionnel continu a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. Il constitue une obligation pour les médecins ».

L'élaboration de critères d'EPP permet d'évaluer des pratiques « réelles », de les comparer à une pratique attendue (recommandations professionnelles par exemple), d'identifier les causes des écarts entre pratiques observées versus pratiques attendues et de mettre en place des actions d'amélioration visant à faire converger la pratique réelle vers la pratique de référence (102). Pour réaliser cela, l'HAS dispose de multiples outils comme l'audit clinique, le bilan de compétence, le chemin clinique, le patient traceur...(103).

Nous développerons ici uniquement l'audit clinique car il s'agit de la méthode que nous avons décidé d'employer pour la réalisation de ce travail ; les détails concernant les autres méthodes d'EPP sont disponibles sur le site internet de l'HAS.

### **C. L'audit clinique développé par l'HAS**

L'audit clinique est une méthode d'EPP orientée vers l'action, en effet, il s'agit d'une démarche qui se déroule en deux phases (104) :

- Une première phase de mesure : « l'audit clinique » qui va de la décision de mettre en route une EPP dans un domaine précis, l'observation des pratiques et l'élaboration de stratégies d'amélioration,
- Une seconde phase avec mise en place des actions d'amélioration proposées suivie d'une nouvelle phase de mesure pour « quantifier » les progrès, on parle de second tour d'audit clinique.

L'HAS a développé depuis 1999 en lien avec les sociétés savantes correspondantes des audits cliniques « clés en main » dans des domaines et spécialités variés immédiatement utilisables par les médecins ou services concernés.

Concernant le domaine des maladies du sang par exemple, il en existe un portant sur le purpura thrombopénique auto-immun. L'outil est constitué d'une grille de recueil de données au format Excel, 13 critères sont évalués (éléments d'anamnèse, cliniques, biologiques et thérapeutiques). Cet outil permet de calculer automatiquement les pourcentages de réponse, de créer des diagrammes puis de comparer les données des deux tours d'audit.

Il existe également un audit sur la prise en charge des cathéters à chambre implantable et du dispositif d'annonce du diagnostic de cancer.

Etant donné les possibilités infinies d'audit clinique réalisables (tant que des recommandations existent sur le sujet), l'HAS a mis à disposition de tous les outils nécessaires au développement d'audits cliniques personnalisés.

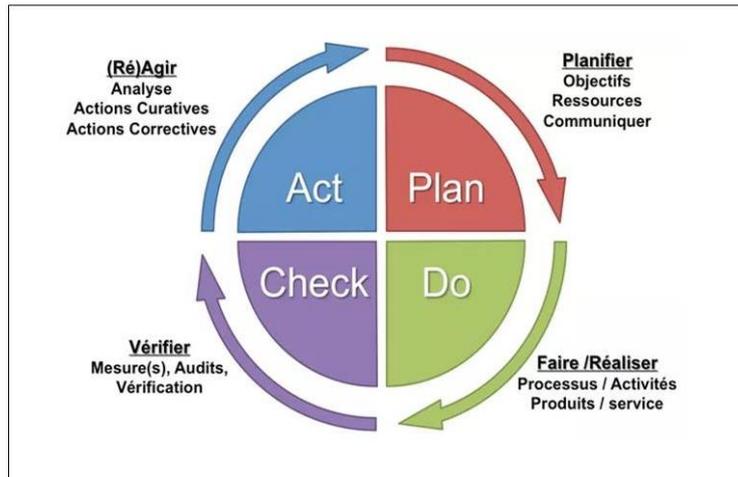
#### **D. Cas particulier : l'audit clinique ciblé**

L'audit clinique ciblé (ACC) (105) est une méthode d'audit clinique simplifiée qui permet à l'aide d'un nombre de critères limités de comparer les pratiques d'un service aux standards de soins recommandés. En découle une analyse des écarts observés ainsi que la mise en place de mesures d'amélioration. Une nouvelle évaluation est alors réalisée permettant de mesurer l'impact des actions mises en œuvre.

Cette démarche peut être entreprise dans n'importe quel domaine de la prise en charge du patient sous réserve qu'il existe à ce sujet des recommandations, qu'elles soient locales, nationales, ou internationales et qu'il existe un potentiel d'amélioration. Cette démarche s'oriente vers une amélioration des pratiques cliniques et/ou organisationnelles dans l'objectif d'améliorer le soin ou la sécurité du patient.

La réalisation d'un audit clinique ciblé suit les étapes modélisées par W. Edwards DEMING dans les années 1960 sous la forme d'un schéma appelé la roue de Deming (ou roue de la qualité) qui décompose cette démarche en 4 étapes distinctes qui se répètent dans le temps :

- 1) PLAN/Planifier : préparation du projet avec principalement le choix du thème, et des références qui s'y rapportent, l'écriture du protocole de l'audit,
- 2) DO/Faire : évaluation des pratiques professionnelles actuelles,
- 3) CHECK/Vérifier : comparaison des pratiques observées avec les références,
- 4) ACT/Agir : il s'agit de l'étape essentielle, entreprendre des modifications dans l'objectif d'améliorer les pratiques en réduisant les écarts entre ce qui est réalisé et ce qui est recommandé.



**Figure 2 : Roue de Deming ou roue de la qualité.**(106)

---

## RATIONNEL DE L'ETUDE

Les pathologies lymphoïdes matures et plus particulièrement les lymphomes occupent une place importante dans la pratique courante des hématologues de par leur incidence et l'amélioration de leur prise en charge thérapeutique. Les médecins nucléaires également sont concernés au vu de la place fondamentale du TEP-TDM au 18F-FDG dans l'évaluation initiale, en cours et en fin de traitement avec impact du résultat de ces examens sur la prise en charge ultérieure de ces patients et le développement de plus en plus de stratégies thérapeutiques guidées par la TEP ; d'où la nécessité d'une collaboration étroite entre ces deux spécialités.

Les examens réalisés en médecine nucléaire sont variés et nécessitent donc des protocoles de réalisation et d'interprétation spécifiques à chacun d'eux, d'autant plus qu'un même examen peut être réalisé dans de nombreuses indications, elles même nécessitant la mise en place de protocoles spécifiques. Concernant les TEP-TDM au 18F-FDG dans les indications onco-hématologiques, il existe des référentiels internationaux (critères RECIST, PERCIST...) qui sont plutôt dédiés à l'interprétation des examens de patients atteints de cancers solides et non adaptés au cas particulier des hémopathies lymphoïdes. Cela a mené à la rédaction d'articles de consensus internationaux sur la prise en charge des hémopathies lymphoïdes, les dernières recommandations étant issues de groupes de travail réunis entre 2013 et 2014 au cours notamment des congrès de Deauville et de Lugano.

De plus, afin de permettre une interprétation optimale de l'examen, un certain nombre d'informations cliniques doivent apparaître sur la prescription de celui-ci.

Il nous a paru intéressant, dans une démarche d'amélioration et d'optimisation de la prise en charge des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, d'évaluer nos pratiques actuelles dans ce domaine bien précis au CH de Dunkerque.

---

# MATERIELS ET METHODES

## I. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer et améliorer les pratiques professionnelles tant du point de vue de l'hématologue que du médecin nucléaire concernant la réalisation des TEP-TDM au 18F-FDG chez les patients atteints de lymphomes au Centre Hospitalier de Dunkerque par l'utilisation de la méthode de l'audit clinique ciblé.

L'objectif secondaire sera de mesurer l'impact de cet audit clinique sur la prise en charge des patients.

## II. Population de l'étude

Critères d'inclusion :

- Tous les TEP-TDM au 18F-FDG réalisés au sein du service de médecine nucléaire du CH de Dunkerque et prescrits par un des médecins du service d'hématologie au cours des deux périodes d'études (1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> tour),
- Chez des patients présentant une hémopathie lymphoïde mature, connue ou suspectée au moment de la prescription de l'examen (bilan d'adénopathies par exemple).

Critères d'exclusions/de non-inclusion :

- Patients atteints de dyscrasies plasmocytaires (myélome multiple, plasmocytome solitaire, amylose AL...) ou d'hémopathies lymphoïdes aiguës (leucémies aiguës lymphoïdes et lymphomes lymphoblastique),
- Examens réalisés dans le cadre d'essais thérapeutiques,

- Examens réalisés pour une indication autre qu'hématologique (recherche de foyer infectieux, évaluation d'un autre antécédent néoplasique ou inflammatoire, bilan d'altération de l'état général par exemple).

### **III. Déroulement de l'étude**

Nous avons suivi les étapes de réalisation d'un audit clinique ciblé selon les recommandations de l'HAS détaillées en introduction (PLAN-DO-CHECK-ACT).

#### 1) PLAN : organisation du déroulement de l'étude.

Il s'agissait dans un premier temps d'élaborer la méthodologie de l'étude comprenant donc la détermination du thème de l'étude, de la population et de la période étudiée.

Une analyse de la littérature sur le sujet a permis de préciser les référentiels utilisés pour l'établissement de la grille d'audit.

Les recommandations issues de ces référentiels ont été regroupées en trois thèmes (données générales, remplissage du bon de demande et données présentes sur les comptes-rendus d'examen) et des critères de qualité ont été sélectionnés pour chacun d'entre eux. Ces critères sont ensuite reportés dans la grille d'audit sous la forme de réponses binaires pour les données qualitatives, les seules réponses possibles étant : oui, non ou NA pour non applicable, avec un espace dédié aux commentaires pour justifier des réponses négatives. La grille d'audit est accompagnée d'un guide d'utilisation définissant précisément les réponses à apporter en fonction des différents critères. Cette grille a été testée sur plusieurs dossiers de patients et des modifications ont pu y être apportées avant de débiter le 1<sup>er</sup> tour d'audit.

La grille d'audit mise en place et le guide d'aide au remplissage de celle-ci sont disponibles en Annexe 6.

2) DO : réalisation du recueil de données = 1<sup>er</sup> tour d'audit.

Il s'agit d'un recueil de données rétrospectif réalisé à partir du dossier médical informatisé des patients du CH de Dunkerque et de la plateforme informatisée d'accès aux résultats des examens de Médecine Nucléaire du CH de Dunkerque. Les bons de demande d'examens étaient récupérés soit directement dans le service demandeur soit dans le service de médecine nucléaire où ils étaient numérisés.

Nous avons inclus tous les examens de type TEP-TDM au 18F-FDG réalisés au CH de Dunkerque chez les patients d'Hématologie répondant aux critères d'inclusion entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 30 novembre 2018.

Pour chaque examen réalisé, des données générales sur les patients, les informations présentes sur le bon de demande d'examen et celles présentes dans le compte-rendu de l'examen ont été recueillies. Un même patient pouvait donc être inclus plusieurs fois si plusieurs examens étaient réalisés au cours de la période de recueil de données.

3) CHECK : analyse des résultats du 1<sup>er</sup> tour d'audit.

Il s'agit de la première étape d'analyse des données permettant d'évaluer les pratiques actuelles, souligner les points forts et repérer les critères présentant des écarts marqués avec les recommandations. Pour des raisons de contraintes liées au temps de mise en place de cet audit et à la durée nécessaire au recueil, une analyse préliminaire de quelques dossiers a été réalisée en novembre 2018.

4) ACT : établissement du plan d'action d'amélioration.

A partir de l'analyse des résultats préliminaires du 1<sup>er</sup> tour d'audit, des axes d'amélioration ont été mis en place au cours du mois de décembre 2018 via des réunions et échanges entre Hématologues et Médecins Nucléaires permettant la constitution d'un référentiel où étaient mises à jour les

dernières recommandations parues concernant le TEP-TDM au 18F-FDG dans la prise en charge des lymphomes.

Celui-ci comprenait entre autres :

- Les recommandations de la SFMN concernant les indications du TEP-TDM dans les lymphomes (voir Annexe 4),
- Une grille d'aide à la rédaction des comptes-rendus de TEP-TDM (voir Annexe 5),
- L'échelle de Deauville (voir Tableau 3),
- La classification de Lugano (voir Tableau 4),
- Les critères LYRIC d'évaluation de la réponse au TEP-TDM des patients sous immunothérapie (voir Tableau 5).

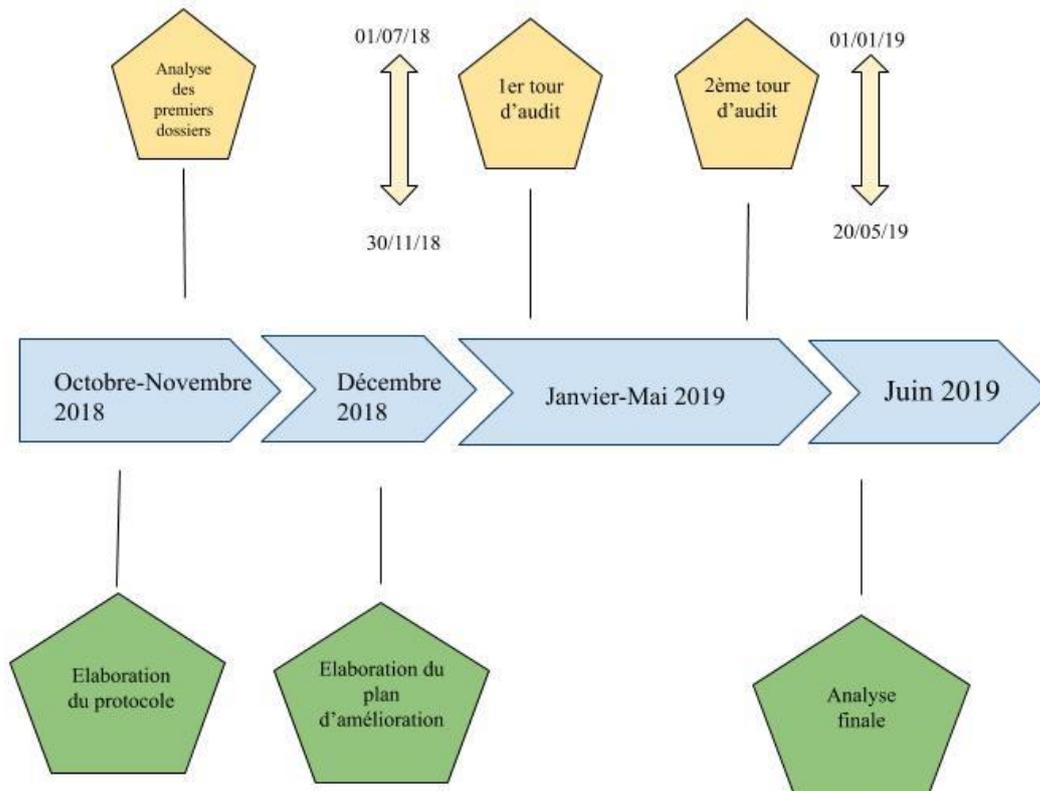
Ce référentiel a mené à la modification par les médecins nucléaires de la trame de rédaction de leur compte-rendu d'examen afin de mieux correspondre aux attentes des hématologues, avec notamment la précision du score de Deauville, de la réponse au traitement selon la classification de Lugano, l'indication des SUVmax hépatique et médiastinal. Inversement, les médecins prescripteurs se sont engagés à fournir des renseignements cliniques plus précis sur leurs bons de demandes d'examens et à se conformer d'avantage aux recommandations concernant les indications des examens.

5) Nouveau recueil de données = 2<sup>ème</sup> tour d'audit.

Cette partie du recueil de données a été réalisée après mise en œuvre des actions d'amélioration, selon les mêmes modalités que le premier tour, entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 20 mai 2019.

#### 6) Analyse des résultats du second tour d'audit.

Cette dernière partie consiste en une seconde analyse des pratiques professionnelles et une comparaison des résultats obtenus entre le premier et le second tour, afin d'évaluer l'impact des mesures entreprises et éventuellement proposer de nouveaux axes d'amélioration.



**Figure 3 : Déroulement de l'étude.**

#### IV. Référentiels et recommandations sélectionnés

Ce travail se base essentiellement sur les deux articles de recommandations internationales issues du 12<sup>ème</sup> congrès de l'ICML ayant eu lieu à Lugano en 2013 :

- Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. Barrington, S., *Journal of Clinical Oncology*, 2014(14).

- Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Cheson, B. *Journal of Clinical Oncology*, 2014(22).

Concernant les indications retenues sur l'usage du TEP-TDM dans l'évaluation des patients atteints de lymphomes : nous avons utilisé le guide « Recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie », version du 09.05.2018 écrit par la SFMN sous l'égide de l'HAS et de l'INCa (75).

Concernant les données médicales attendues sur les bons de demande et l'élaboration des comptes-rendus d'examen, nous nous sommes appuyés sur le « Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose (18F-FDG) en Oncologie » de la SFMN, mis à jour le 06/10/2016 (8) et le « Guide d'aide à l'élaboration du compte-rendu en médecine nucléaire » de la SFMN, mis à jour le 03/07/2008 (107).

Nous avons fait le choix de ne pas inclure le calcul du  $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$  dans les critères à intégrer dans le compte-rendu de TEP-TDM. En effet, cette donnée semi quantitative bien que très utile dans certaines situations et de plus en plus utilisée dans les essais cliniques, a ses limites. Elle ne peut notamment pas être employée en cas de  $\text{SUV}_{\text{max}}$  initial  $< 10$  et/ou de  $\text{SUV}_{\text{max}}$  résiduel  $> 5$  sous peine de faux positifs ou faux négatifs. Elle n'est d'ailleurs actuellement inscrite dans aucune recommandation de prise en charge des LBDGC.

## V. Elaboration de la grille d'audit

La grille d'audit se compose de 3 parties élaborées à partir des données issues des référentiels sélectionnés :

- La première est un recueil d'informations générales sur l'examen : sa date de réalisation, le motif de réalisation, des données épidémiologiques concernant le patient (âge, sexe), le diagnostic hématologique, le médecin prescripteur et le médecin interprétant l'examen, de manière anonymisée.
- La deuxième partie concerne le bon de demande d'examen et la qualité de son remplissage par le médecin prescripteur. Les informations colligées sont le diagnostic, le motif de réalisation de l'examen ainsi que divers paramètres comme le poids du patient, l'existence d'un diabète ou les traitements récents qui sont des éléments nécessaires à l'interprétation optimale de l'examen.
- La troisième partie concerne le compte-rendu de l'examen. Ont été recueillis :
  - o La présence de la dose d'activité injectée qui est une information réglementaire
  - o Les valeurs semi-quantitatives comme le SUVmax de la ou des lésions principales, dans le cadre des évaluations intermédiaires et en fin de traitement, le SUVmax hépatique et médiastinal,
  - o Le score de Deauville et la classification de Lugano,
  - o La présence d'une atteinte ostéo-médullaire au diagnostic des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes B diffus à grandes cellules.

La grille d'audit et le guide d'aide au remplissage de la grille d'audit sont disponibles en Annexe 6.

## **VI. Conformité des indications des examens aux recommandations actuelles**

Il s'agit du critère n°10 de la première partie de la grille d'audit. Comme référence, nous nous sommes appuyés essentiellement sur les dernières recommandations de la SFMN mises à jour en 2018 (75) qui sont les seules recommandations françaises publiées à notre connaissance ces dernières années concernant les indications du TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes.

Elles précisent la place du TEP-TDM dans la prise en charge diagnostique, l'évaluation au cours et à la fin d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne et la suspicion de rechute.

Il n'existe actuellement pas de recommandations concernant la place du TEP -TDM dans la prise en charge ultérieure de ces patients (évaluation de l'efficacité d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus, que ce soit en cours ou en fin de traitement) sauf dans le cadre de l'évaluation avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (14,48) que nous avons également considéré comme conforme aux recommandations même si ce cas de figure n'est pas précisé dans les recommandations de la SFMN.

Nous avons également considéré comme conformes aux recommandations les TEP-TDM réalisés en cas de suspicion de rechute ou de progression quel que soit le nombre de lignes de traitement reçues.

Le Tableau résumant les recommandations de la SFMN est disponible en Annexe 4.

## VII. Analyses statistiques

Les données ont été recueillies et analysées de manière anonyme.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R v3.6.0.

On considère comme statistiquement significative une valeur de p inférieure à 0,05.

Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de nombres et de pourcentages. Les variables quantitatives par la moyenne et l'écart-type ou la médiane et l'intervalle interquartile.

Les comparaisons de répartition ont été réalisées à l'aide des tests de Student pour l'âge, le test du Chi-deux pour le sexe et la ligne de traitement et le test de Fischer pour le diagnostic et l'indication de l'examen.

---

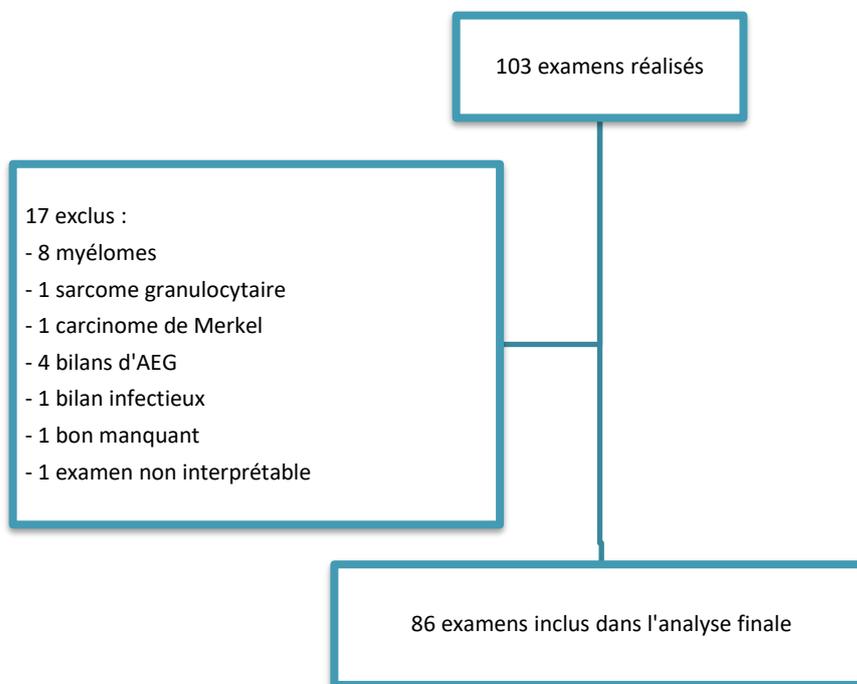
Afin d'avoir une idée plus précise de l'effet avant/après de notre audit clinique, nous avons choisi de réaliser une analyse stratifiée sur le médecin prescripteur pour l'étude de la conformité des indications des examens et le remplissage des bons de demande et stratifiée sur le Médecin Nucléariste pour le remplissage des comptes-rendus en utilisant le test d'homogénéité de Woolf puis un test de Cochran-Mantel-Haenszel(CMH). En effet, chaque prescripteur et chaque médecin nucléariste ayant ses propres habitudes de travail, il aura souvent plus tendance à remplir chaque bon/chaque compte-rendu de la même manière quel que soit le tour d'audit. Ceci peut être pourvoyeur de biais de confusion d'autant plus que du côté des médecins prescripteurs, on retrouve une grande différence de répartition en termes de nombre d'examens prescrits par médecin entre le premier et le second tour. Le test d'homogénéité (test de Woolf) permet de s'assurer que l'effet avant/après est sensiblement le même pour tous les prescripteurs/médecins nucléaristes. Le test de CMH évalue quant à lui l'évolution du taux de conformité des indications, du taux de remplissage des bons de demande et des comptes rendus en tenant compte à la fois du tour d'audit mais aussi du prescripteur/médecin nucléariste.

# RESULTATS

## I. Premier tour d'audit clinique

### A. Examens inclus dans l'analyse

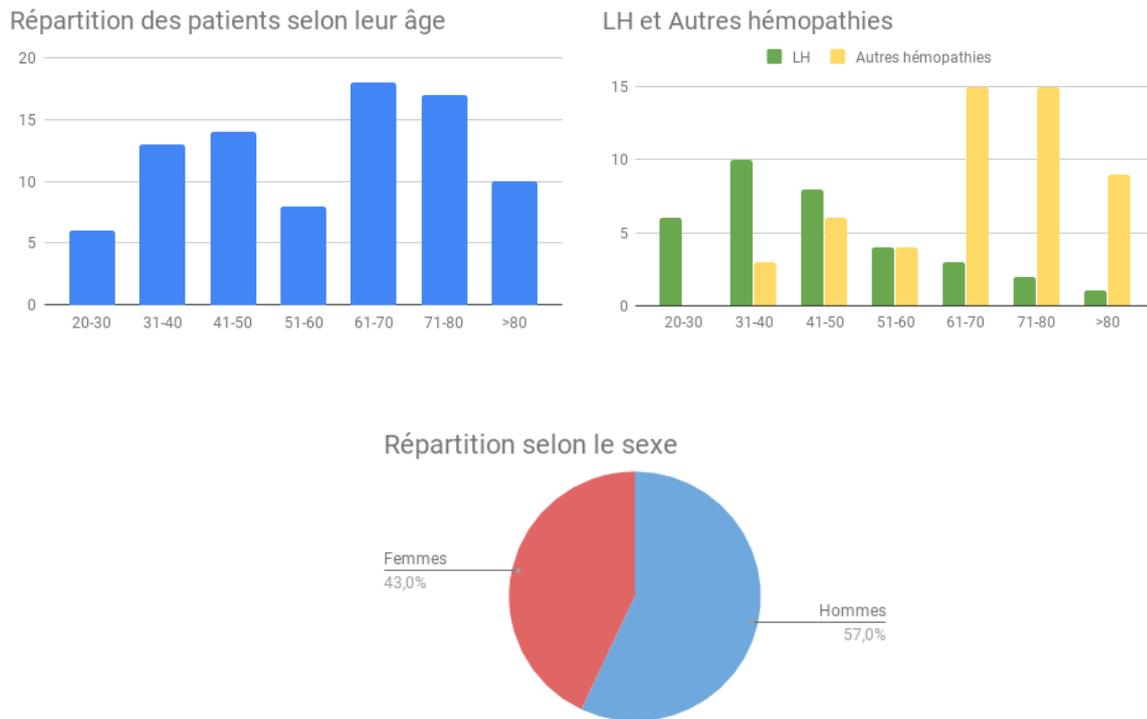
Entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 30 novembre 2018, 103 TEP-TDM au 18F-FDG ont été réalisées au CH de Dunkerque prescrits par le service d'Hématologie. Parmi ces 103 examens, 17 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 86 examens ont donc finalement été retenus pour l'audit.



**Figure 4 : Diagramme de flux du Tour 1**

### B. Caractéristiques épidémiologiques des patients du 1<sup>er</sup> tour

L'âge médian des patients était de 61 ans (IIQ [43,25-73,00]) et le sex ratio H/F à 1,32. La répartition des patients en fonction de leur âge forme une courbe bimodale qui s'explique par une proportion marquée de patients jeunes atteints de LH dans notre cohorte.

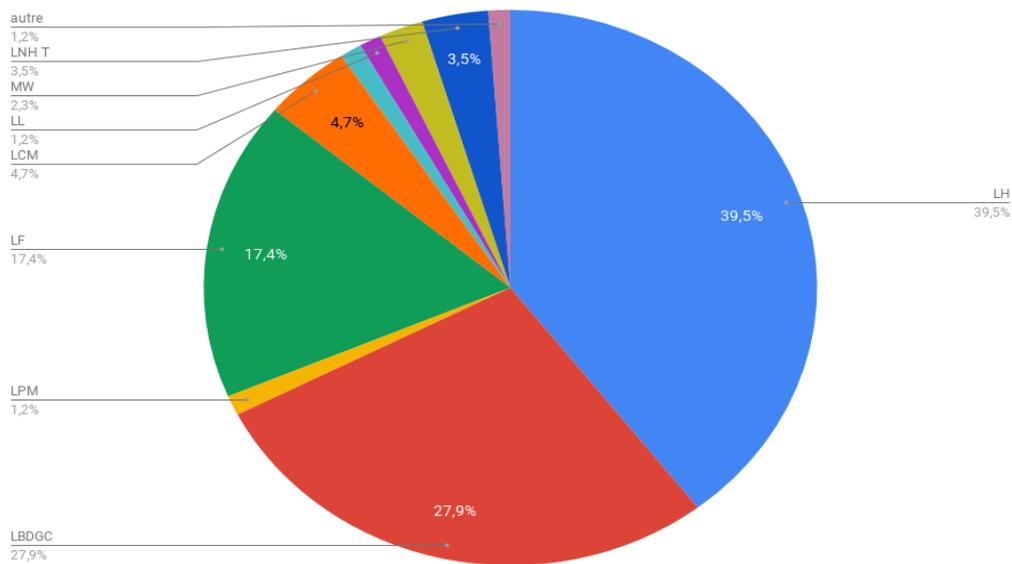
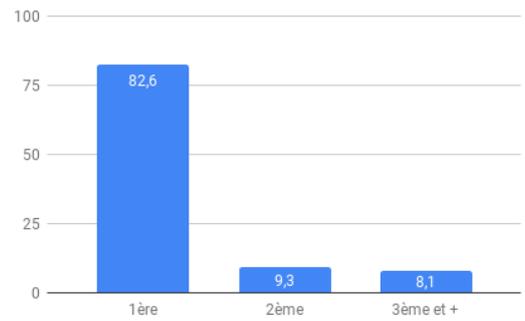
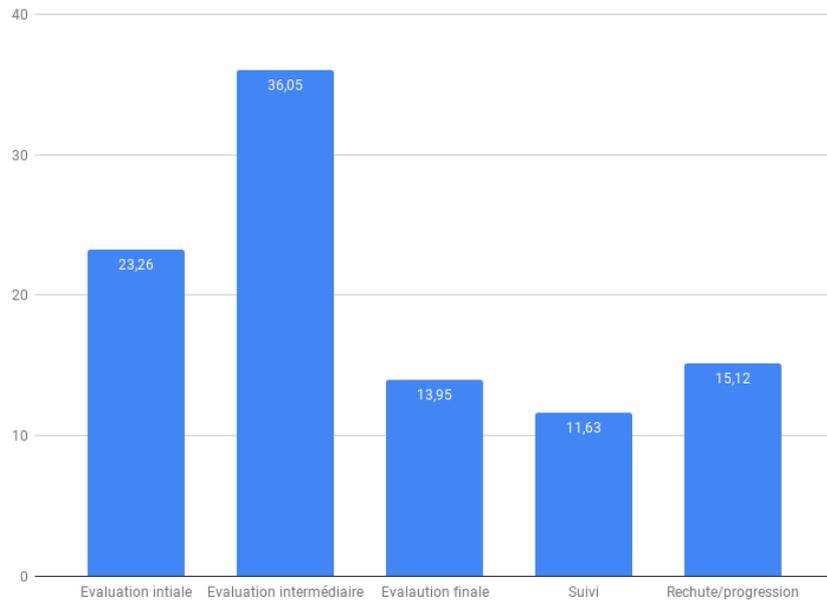


**Figure 5 : Tour 1 : Répartition des examens selon l'âge et le sexe des patients.**

Concernant l'indication de l'examen, 36% étaient réalisés pour évaluation intermédiaire, 23,3% pour évaluation initiale et 13,9% pour évaluation en fin de traitement.

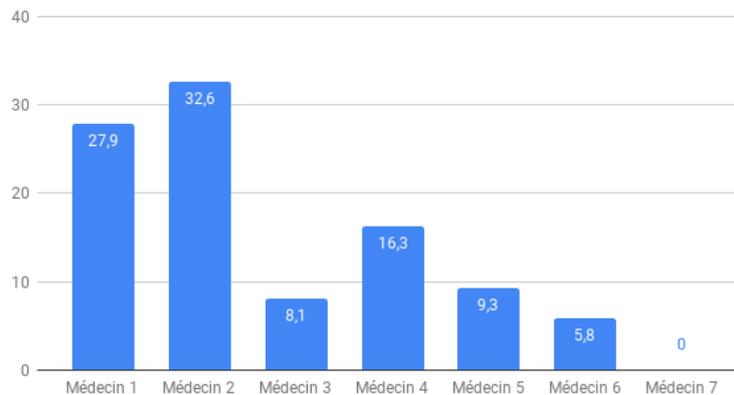
Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés étaient par ordre décroissant : les lymphomes de Hodgkin (39,5%), les lymphomes B diffus à grandes cellules (27,9%) et les lymphomes folliculaires (17,4%). Ces trois sous types histologiques représentaient 85% des examens réalisés.

La grande majorité des examens (82,6%) étaient réalisés dans le cadre d'une première ligne thérapeutique.



**Figure 6 : Tour 1 : Répartition des examens selon l'indication, la ligne de traitement et le type histologique.**

La majorité des examens (77%) étaient prescrits par 3 médecins uniquement.



**Figure 7 : Tour 1 : Répartition des examens en fonction du médecin prescripteur.**

### C. Conformité des indications des examens par rapport aux recommandations

66 indications d'examens étaient considérées comme conformes aux recommandations soit 76,7% des examens.

Concernant les vingt examens considérés comme non conformes aux recommandations, les causes de non-conformités retrouvées étaient :

- Des examens réalisés dans le cadre du suivi de patients qui présentaient un hypermétabolisme persistant sur le TEP-TDM de fin de traitement dans sept cas.
- Une évaluation intermédiaire de LF traité en 1<sup>ère</sup> ligne dans deux cas.
- Une évaluation après traitement de maintenance d'un LF dans un cas.
- Une évaluation intermédiaire ou de fin de traitement au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, en dehors de tout projet d'autogreffe dans sept cas (4 LH, 1 LBDGC, 1 LF, 1 LNH T).
- L'absence d'autre examen disponible pour l'évaluation de la réponse dans un cas (lymphome du MALT pulmonaire).

- Un examen de suivi annuel dans un cas (LH de l'immunodéprimé de localisation osseuse).
- Le suivi d'une masse résiduelle non hypermétabolique en fin de traitement dans un cas.

#### D. Remplissage du bon de demande d'examen

Cinq critères étaient étudiés sur le bon de demande d'examen : diagnostic hématologique, motif de réalisation du TEP-TDM, poids du patient, date/type de traitement reçu pouvant interférer avec l'interprétation de l'examen et existence d'un diabète. Sept patients réalisaient l'examen dans le cadre d'un bilan d'adénopathies et n'avaient pas de diagnostic connu, ils étaient classés « NA ». Il en est de même pour les 34 patients qui n'avaient pas reçu de traitement notable récemment.

Les taux de remplissage du bon de demande allaient de 84,6% (pour les traitements reçus) à 95,3% (pour l'existence d'un diabète). 63 bons de demande étaient renseignés en totalité pour les cinq critères étudiés soit 73,3% des bons.

	Effectifs			Proportions (%)	
	Oui	Non	NA	Oui	Non
Conformité de l'indication	66	20	-	<b>76,7</b>	23,3
Diagnostic	72	7	7	<b>91,1</b>	8,9
Motif de réalisation	78	8	-	<b>90,7</b>	9,3
Traitement reçu	44	8	34	<b>84,6</b>	15,4
Poids	81	5	-	<b>94,2</b>	5,8
Diabète	82	4	-	<b>95,3</b>	4,7
Bons remplis en totalité	63	23	-	<b>73,3</b>	26,7

**Tableau 8 : Tour 1 : Conformité des indications et remplissage des bons de demande.**

#### E. Données présentes sur le compte-rendu d'examen

Un certain nombre d'informations administratives et médico légales sont présentes de manière systématique sur les comptes – rendus d'examen (nom, prénom, date de naissance du patient, date de réalisation de l'examen, médecin prescripteur ...).

Concernant les données dosimétriques, seule la dose d'activité injectée faisait partie des critères audités, cet élément était présent dans 100% des comptes-rendus.

La dose moyenne d'activité injectée était de 146,68 MBq (écart-type : 30,82).

Le diagnostic hématologique était connu chez 72 patients au moment de la réalisation de l'examen soit dans 84% des cas. Le diagnostic quand il était connu était reporté dans 100% des comptes rendus d'examens.

Concernant l'indication de l'examen, elle était précisée sur le compte-rendu dans 88,5% des cas.

Le SUVmax était précisé sur 56 compte-rendu parmi 61 TEP-TDM sur lesquels existait un hyper métabolisme notable, soit dans 91,8% des cas.

Le SUVmax hépatique et le SUVmax médiastinal qui servent de référence pour l'interprétation de la réponse selon le score de Deauville étaient retrouvés respectivement une fois et aucune, soit dans 1,6 et 0% des cas où il existait un examen de référence et où l'utilisation du score de Deauville était attendue.

Concernant le score de Deauville en lui-même, il était retrouvé dans 54,1% des comptes-rendus dans lesquels il était pertinent. La réponse selon la classification de Lugano n'était retrouvée dans aucun des comptes-rendus.

Enfin, en ce qui concerne la présence d'un envahissement ostéo-médullaire au diagnostic des patients atteints de LH et de LBDGC, cette information concernait 17 patients soit 20% des dossiers audités et été retrouvée dans 82,4% des cas dans les comptes-rendus.

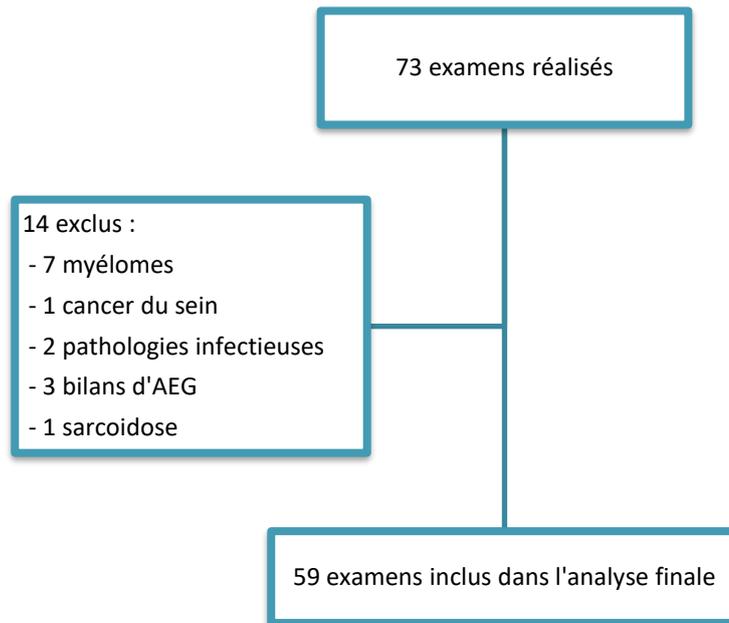
	Effectifs			Proportion (%)	
	Oui	Non	NA	Oui	Non
Activité administrée	86	0	0	<b>100</b>	0
Diagnostic	72	0	14	<b>100</b>	0
Motif de réalisation	69	9	8	<b>88,5</b>	11,5
SUVmax principaux	56	5	25	<b>91,8</b>	8,2
SUVmax hépatique	1	60	25	<b>1,6</b>	98,4
SUVmax médiastinal	0	61	25	<b>0</b>	100
Score de Deauville	33	28	25	<b>54,1</b>	45,9
Classification de Lugano	0	61	25	<b>0</b>	100
Atteinte médullaire	14	3	69	<b>82,4</b>	17,6

**Tableau 9 : Tour 1 : Remplissage des comptes-rendus d'examen.**

## **II. Deuxième tour d'audit clinique**

### **A. Examens inclus dans l'analyse**

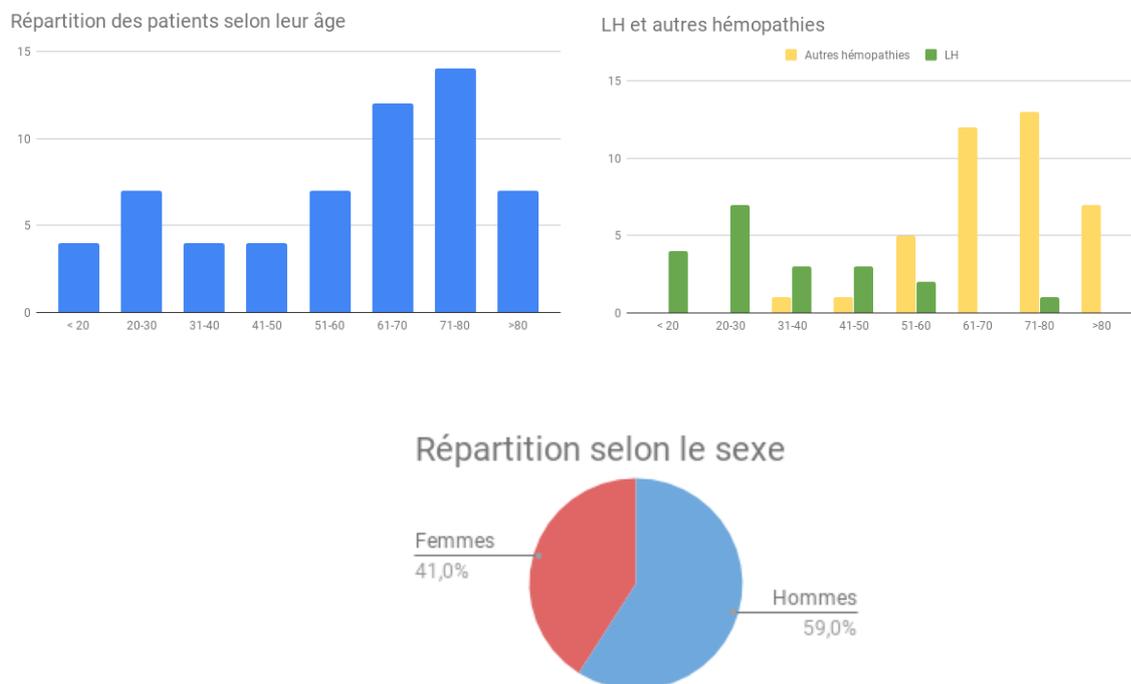
Sur cette seconde période, entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 20 mai 2019, 73 TEP-TDM au 18F-FDG ont été réalisés au CH de Dunkerque prescrit par le service d'hématologie. Parmi ces 73 examens, 14 ne répondaient pas aux critères d'inclusion, 59 examens ont donc été retenus pour le second tour d'audit.



**Figure 8 : Diagramme de flux du Tour 2**

### B. Caractéristiques épidémiologiques des patients du 2<sup>ème</sup> tour

L'âge médian des patients du second tour était de 62 ans (IIQ [40,50-72,00]) et le sex ratio H/F à 1,46.

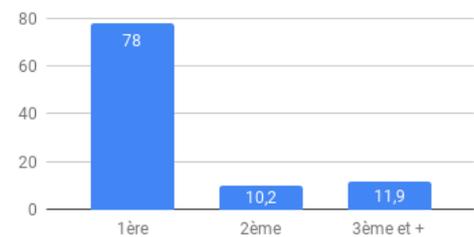
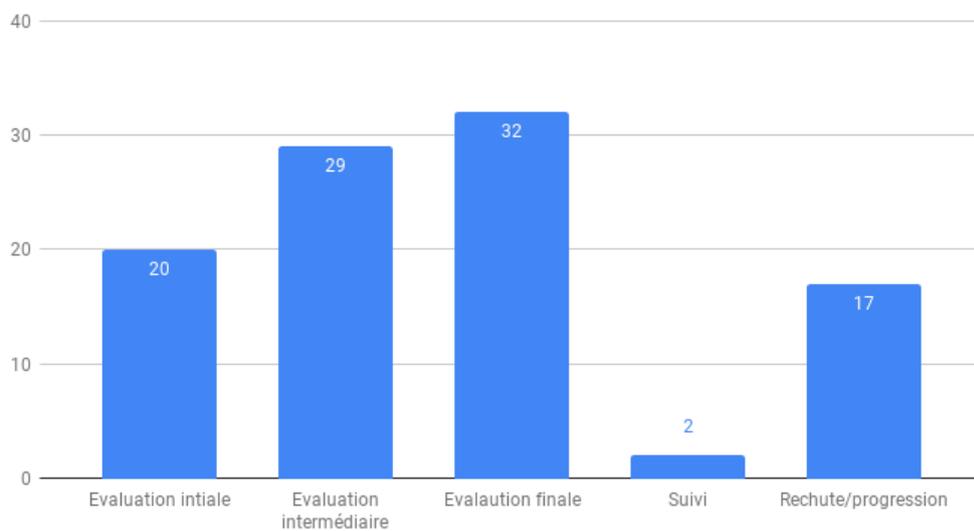


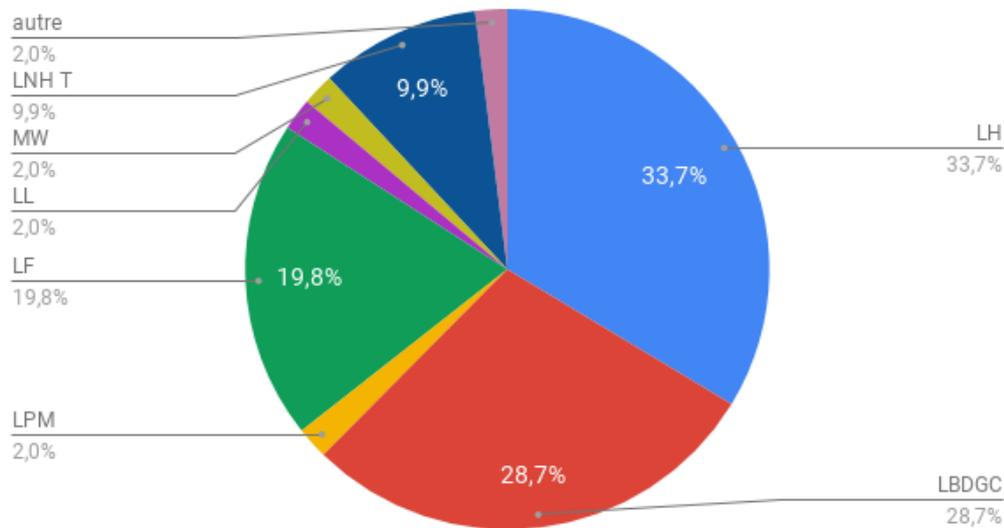
**Figure 9 : Tour 2 : Répartition des examens selon l'âge et le sexe des patients.**

Concernant l'indication de l'examen, 32,2% étaient réalisés pour évaluation de fin de traitement, 28,8% pour évaluation intermédiaire, 20% pour évaluation initiale.

Les types histologiques les plus fréquemment retrouvés étaient par ordre décroissant : les lymphomes de Hodgkin (33,9%), les lymphomes B diffus à grandes cellules (30,5%) et les lymphomes folliculaires (20,3%). Ces trois sous types histologiques représentaient 84,7% des examens réalisés.

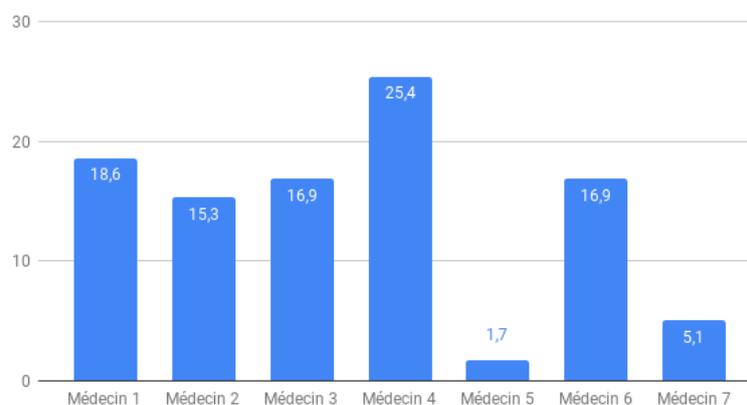
La majorité des examens (78%) étaient réalisés dans le cadre d'une première ligne thérapeutique.





**Figure 10 : Tour 2 : Répartition des examens selon l'indication, la ligne de traitement et le type histologique.**

La répartition selon les médecins prescripteurs était plus homogène qu'au premier tour, la proportion de bons remplis par les trois principaux prescripteurs du premier tour étant cette fois-ci de 61%.



**Figure 11 : Tour 2 : Répartition des examens en fonction du médecin prescripteur.**

### C. Conformité des indications des examens par rapport aux recommandations

52 indications d'examens étaient considérées comme conformes aux recommandations soit 88,1% des examens.

Concernant les sept examens considérés comme non conformes aux recommandations, les causes de non-conformité retrouvées étaient :

- Un examen réalisé dans le cadre du suivi d'un patient qui présentait un hypermétabolisme persistant sur le TEP-TDM de fin de traitement dans un cas
- Une évaluation intermédiaire de LF traité en 1<sup>ère</sup> ligne dans deux cas
- Une évaluation intermédiaire ou de fin de traitement au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, en dehors de tout projet d'autogreffe dans quatre cas (2 LH, 2 LBDGC, dont 2 évaluations intermédiaires et 2 évaluations de fin de traitement)

#### D. Remplissage du bon de demande d'examen

Les taux de remplissage globaux du bon de demande allaient de 94,9% pour l'indication du poids et de l'existence d'un diabète à 98,1% pour le diagnostic hématologique quand celui-ci était connu au moment du remplissage de la demande. 52 bons de demande étaient renseignés en totalité pour les cinq critères soit 88,1% des bons.

	Effectifs			Proportion (%)	
	Oui	Non	NA	Oui	Non
Conformité de l'indication	52	7	-	<b>88,1</b>	11,9
Diagnostic	51	1	7	<b>98,1</b>	1,9
Motif de réalisation	57	2	-	<b>96,6</b>	3,4
Traitement reçu	35	1	23	<b>97,2</b>	2,8
Poids	56	3	-	<b>94,9</b>	5,1
Diabète	56	3	-	<b>94,9</b>	5,1
Bons remplis en totalité	52	7	-	<b>88,1</b>	11,9

**Tableau 10 : Tour 2 : Conformité des indications et remplissage des bons de demande.**

#### E. Données présentes sur le compte-rendu d'examen

Comme pour le premier tour, la dose d'activité injectée était indiquée dans 100% des comptes-rendus. La dose moyenne d'activité injectée était de 147,14 MBq (écart-type : 33,65).

Le diagnostic hématologique était connu chez 51 patients au moment de la réalisation de l'examen soit dans 86% des cas. Le diagnostic quand il était connu était reporté dans 100% des comptes rendus d'examens.

Concernant le motif de réalisation de l'examen, il était précisé sur le compte-rendu d'examen dans 98,2% des cas.

Concernant le SUVmax, il existait un hyper métabolisme notable sur 41 des 59 TEP-TDM réalisés, cette donnée était précisée dans 100% des comptes-rendus.

Le SUVmax hépatique et le SUVmax médiastinal étaient à nouveau peu retrouvés respectivement trois et une fois, soit dans 7,1 et 2,4% des cas.

Concernant le score de Deauville en lui-même, il était retrouvé dans 58,5% des comptes-rendus dans lesquels il était attendu. La réponse selon la classification de Lugano quant à elle était précisée dans 26,8% de ces mêmes comptes-rendus.

Finalement, en ce qui concerne la présence d'un envahissement ostéo-médullaire au diagnostic des patients atteints de LH et de LBDGC, cette information concernait sept patients soit 12% des dossiers audités et été retrouvée dans 85,7% des cas dans les comptes-rendus.

	Effectifs			Proportion (%)	
	Oui	Non	NA	Oui	Non
Activité administrée	59	0	0	<b>100</b>	0
Diagnostic	51	0	8	<b>100</b>	0
Motif de réalisation	56	1	2	<b>98,2</b>	1,8
SUVmax principaux	41	0	18	<b>100</b>	0
SUVmax hépatique	3	38	18	<b>7,1</b>	92,9
SUVmax médiastinal	1	40	18	<b>2,4</b>	97,6
Score de Deauville	24	17	18	<b>58,5</b>	41,5
Classification de Lugano	11	30	18	<b>26,8</b>	73,2
Atteinte médullaire	6	1	52	<b>85,7</b>	14,3

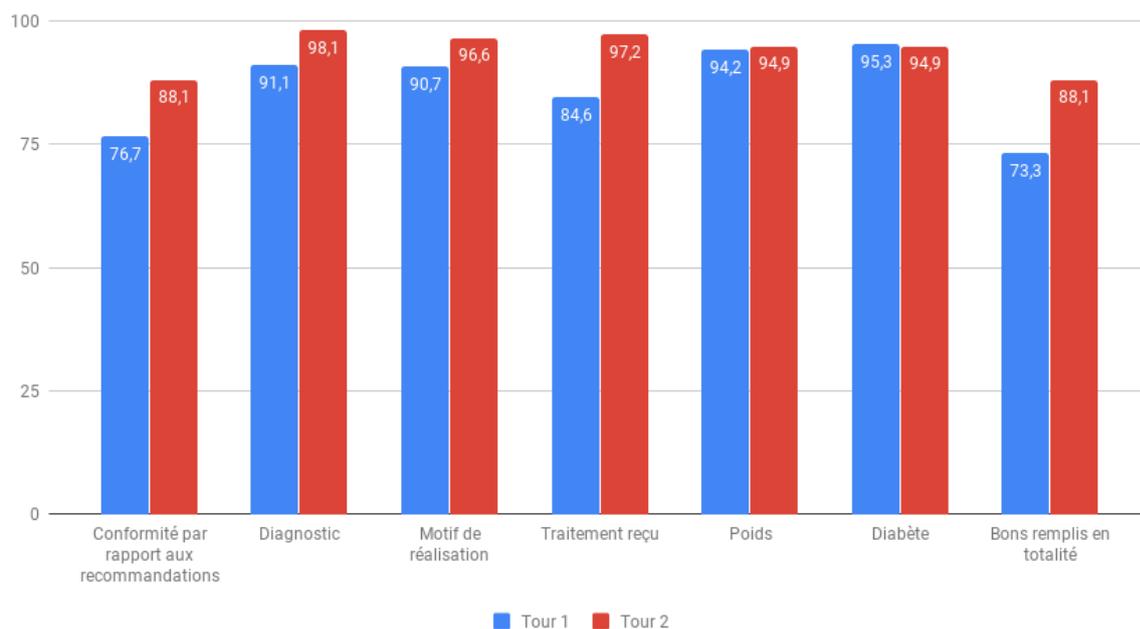
**Tableau 11 : Tour 2 : Remplissage des comptes-rendus d'examen.**

### III. Comparaison des résultats des deux tours

Les caractéristiques initiales des patients sont les mêmes au premier et au deuxième tour que ce soit en termes d'âge, de sexe, de type histologique de lymphome, de ligne thérapeutique et de dose moyenne d'activité injectée. Le seul critère sur lequel les deux populations n'étaient pas strictement identiques était l'indication de l'examen ( $p=0,04$ ).

Concernant la conformité des indications des examens, celle-ci passe de 76,7 à 88,1% ( $p=0,4$ ).

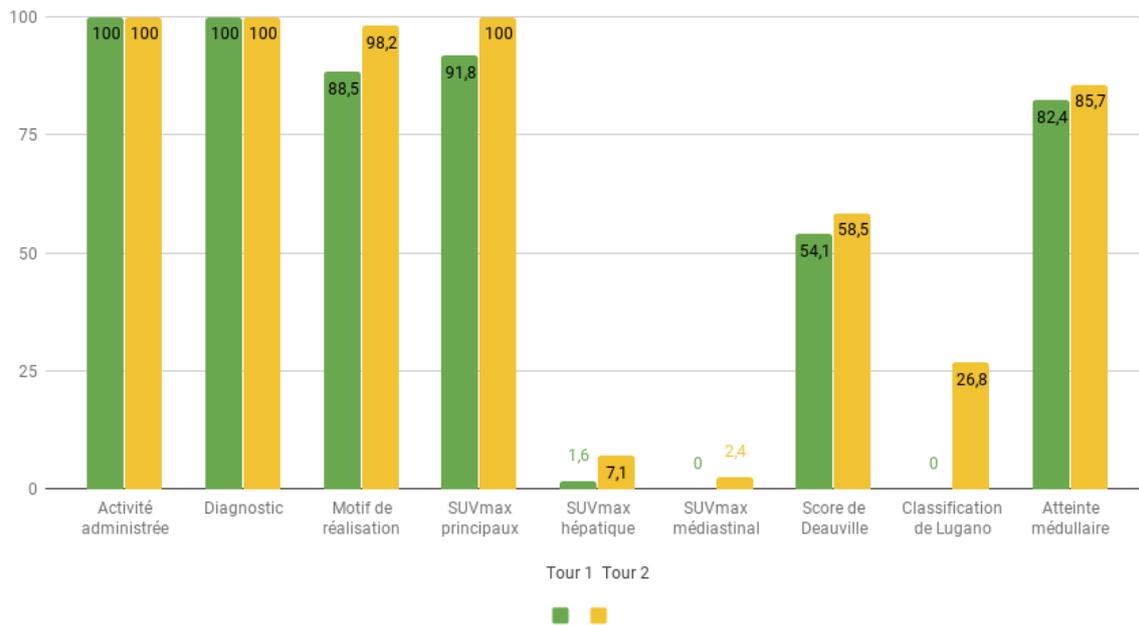
Concernant le remplissage du bon de demande, on observe une augmentation du taux de remplissage pour les cinq critères étudiés sans mettre en évidence de différence statistiquement significative. Le taux de bons de demande remplis en totalité est passé de 73,3 à 88,1% ( $p=0,37$ ).



**Figure 12 : Evolution des taux de conformité et de remplissage des bons de demande.**

Concernant les données indiquées sur le compte-rendu d'examen, deux critères (l'activité administrée et le diagnostic hématologique) étaient indiqués dans 100% des cas au premier tour et

le sont restés. On observe une augmentation du taux de remplissage pour les sept critères restants, avec de manière significative l'indication de la classification de Lugano passant de 0 à 26,8% ( $p < 0,001$ ).



**Figure 13 : Evolution des taux de remplissage des comptes-rendus d'examen.**

Le détail de ces résultats est présenté dans le Tableau 12.

	Tour 1 (n=86)		Tour 2 (n=59)		p
<b>Caractéristiques des patients</b>					
Moyenne d'âge (ET)	58,8 (+/- 18,4)		57,3 (+/- 21,1)		0,65
Sex ratio H/F	1,32		1,46		0,78
	Effectifs	%	Effectifs	%	
Type histologique :					0,76
- LH	34	39,5	20	33,9	
- LBDGC	24	27,9	18	30,5	
- LPM	1	1,2	1	1,7	
- LF	15	17,4	12	20,3	
- LCM	4	4,7	0	0	
- LZM	1	1,2	0	0	
- LL	1	1,2	1	1,7	
- MW	2	2,3	1	1,7	
- LNH T	3	3,5	5	8,5	
- Autre	1	1,2	1	1,7	

Motif de réalisation :					0,04
- Evaluation initiale	20	23,3	12	20,3	
- Evaluation intermédiaire	31	36	17	28,8	
- Evaluation finale	12	14	19	32,2	
- Suivi	9	10,5	1	1,7	
- Rechute/progression	14	16,3	10	16,9	
Ligne thérapeutique					0,73
- 1 <sup>ère</sup>	71	82,6	46	78,0	
- 2 <sup>ème</sup>	8	9,3	6	10,2	
- 3 <sup>ème</sup> et plus	7	8,1	7	11,9	
Conformité par rapport aux recommandations	66	76,7	52	88,1	0,4
<b>Remplissage du bon de demande d'examen</b>					
	Effectifs de « oui »	Proportions de « oui »	Effectifs de « oui »	Proportions de « oui »	p
Diagnostic	72	91,1	51	98,1	0,18
Motif de réalisation	78	90,7	57	96,6	0,88
Traitement reçu	44	84,6	35	97,2	0,22
Poids	81	94,2	56	94,9	0,61
Diabète	82	95,3	56	94,9	0,83
Bons remplis en totalité	63	73,3	52	88,1	0,37
<b>Données présentes sur compte rendu d'examen</b>					
Dose moyenne d'activité (MBq)	146,68 (+/-30,82)		147,14 (+/-33,65)		0,93
	Effectifs de « oui »	Proportions de « oui »	Effectifs de « oui »	Proportions de « oui »	p
Activité administrée	86	100	59	100	NA
Diagnostic	72	100	51	100	NA
Motif de réalisation	69	88,5	56	98,2	0,07
SUVmax principaux	56	91,8	41	100	0,18
SUVmax hépatique	1	1,6	3	7,1	0,36
SUVmax médiastinal	0	0	1	2,4	0,83
Score de Deauville	33	54,1	24	58,5	0,51
Classification de Lugano	0	0	11	26,8	<0,001
Atteinte médullaire	14	82,4	6	85,7	0,85

**Tableau 12 : Comparaison des résultats des deux tours d'audit.**

---

# DISCUSSION

## I. Rappel des objectifs et choix de la méthode

Par cette étude monocentrique réalisée au CH de Dunkerque, nous avons voulu évaluer et améliorer nos pratiques concernant l'usage du TEP-TDM chez les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes chroniques.

Nous avons souhaité étudier ce processus dans sa globalité en étudiant d'une part, la pertinence des indications des examens et notamment leur conformité par rapport aux diverses recommandations existantes, ainsi que la qualité de remplissage du bon de demande, et d'autre part, les données présentes sur le compte-rendu final d'examen. Le remplissage du bon est la condition nécessaire à la bonne interprétation de l'examen. Il s'agit pour le prescripteur de poser une question claire et précise à laquelle on demande au médecin nucléaire de répondre par le biais des données présentes sur le compte-rendu final d'examen. Cela permet au prescripteur de proposer au patient une prise en charge adaptée et personnalisée.

En effet, lors des évaluations intermédiaires et de fin de traitement, il n'est pas rare de nous retrouver face à des fixations minimales résiduelles (MRU), il s'agit de fixations de faibles intensités persistantes sur une cible initiale. Le TDM-TDM durant le traitement analyse un métabolisme cellulaire continu, et notamment la réponse des cellules tumorales ayant le temps de doublement le plus élevé si réalisé de façon très précoce. C'est pourquoi nous pouvons parfois observer des lésions restant supérieures au seuil de détectabilité, pouvant correspondre à une authentique maladie résiduelle ou à des phénomènes inflammatoires locaux, notamment induits par

le traitement. Il est donc indispensable pour les médecins nucléaristes d'avoir des informations précises concernant le nombre de cures réalisées jusqu'à l'évaluation scintigraphique ainsi que le délai depuis la dernière cure de chimiothérapie ; et de la même façon, il est important pour l'hématologue d'avoir une aide à l'interprétation en cas de MRU.

Ceci est d'autant plus important dans l'optique actuelle de développement des stratégies thérapeutiques guidées par le TEP-TDM. Plusieurs recommandations internationales les ont confirmées, en particulier dans le LH et le LBDGC. La valeur pronostique de la TEP intermédiaire et la qualité des stratégies TEP-guidées dépendent des critères d'interprétation et nécessitent de ce fait une bonne coopération entre médecin nucléariste et hématologue.

A notre connaissance, aucun article de la littérature n'a porté sur la réalisation d'un audit évaluant de manière globale la réalisation des TEP-TDM dans les lymphomes, de la prescription au compte-rendu final. Il existe d'ailleurs très peu de publications se rapprochant de ce sujet.

La SFMN avait lancé en 2008 une enquête nationale ayant pour objectif d'évaluer le niveau de satisfaction des cliniciens prescripteurs concernant les comptes-rendus de médecine nucléaire, par le biais de questionnaires (108). 415 médecins y avaient répondu. Dans cette étude malgré des taux de satisfaction élevés de la part des médecins prescripteurs (79%), 69% des participants affirmaient qu'une mauvaise forme de compte-rendu pouvait les inciter à ne pas tenir compte des résultats de l'examen. Les principaux « reproches » qui étaient faits concernant ces comptes-rendus étaient une hétérogénéité dans la forme et le contenu des comptes-rendus en fonction des médecins les rédigeant, la présence de conclusions évasives, ne répondant pas clairement à la question posée par l'indication et le manque de valeurs quantitatives. Cette enquête a mené à la mise en place d'un guide de rédaction des comptes-rendus en médecine nucléaire dont nous nous sommes servis comme référence pour ce travail. Ces recommandations restent générales, et nécessitent des

adaptations afin de correspondre aux attentes spécifiques des cliniciens prenant en charge des patients atteints de lymphome.

Concernant le référentiel que nous avons mis en place lors de la phase d'élaboration du plan d'amélioration sur les données devant être retrouvées sur le compte-rendu d'examen (Annexe 5), la même démarche avait déjà été effectuée par le réseau Onco-Occitanie avec la publication d'un référentiel régional actualisé en juin 2018 disponible sur leur site internet (109).

Une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des indications de TEP-TDM en oncologie (110) a été réalisée au sein de l'hôpital Foch en 2006. 100 demandes d'examens consécutives ont été auditées. La pertinence des indications des examens était évaluée, en se servant des dernières recommandations élaborées par la société française de lutte contre le cancer et la SFMN, ainsi que cinq critères de qualité devant se trouver sur le bon de demande (la présence de renseignements cliniques adaptés, le poids, la date des traitements antérieurs, l'existence d'un diabète et d'une claustrophobie). Un nouveau tour d'audit a été réalisé en 2007 selon la même méthode, suite à la mise en place d'actions d'améliorations (sensibilisation des prescripteurs au sujet des recommandations sur les indications, création d'un nouveau bon de demande d'examen plus adapté, discussion au cas par cas en RCP des indications « borderline »). Cette seconde évaluation a permis de montrer une amélioration de la prise en charge sur la majorité des critères étudiés. Aucun patient d'hématologie n'était inclus dans cette étude.

Afin de pouvoir atteindre notre objectif principal, la méthode de l'audit clinique ciblé proposée par l'HAS et détaillée en Introduction nous a paru la plus pertinente. En effet, elle permet dans un laps de temps relativement court de réaliser une première évaluation sur un nombre de critères limités, de proposer ensuite un plan d'amélioration fait d'actions concrètes à effet immédiat puis une nouvelle analyse afin d'en mesurer l'impact sur nos pratiques.

Pour des raisons organisationnelles, l'élaboration du plan d'amélioration a été réalisée sur l'analyse d'uniquement quelques dossiers représentatifs de la période du premier tour d'audit ; celui-ci a été complété par la suite (voir Figure 3).

Pour avoir une durée de recueil identique au premier et au second tour, il aurait fallu inclure les patients du second tour jusqu'au 31 mai 2019. Pour des raisons de délai d'analyse des données, nous avons dû raccourcir cette période de 10 jours et inclure notre dernier patient le 20 mai 2019. Le nombre d'examens non inclus dans l'analyse suite à cette modification s'élève à quatre.

Les connaissances scientifiques et médicales dans le domaine du TEP-TDM et de la prise en charge des hémopathies lymphoïdes évoluent régulièrement. Les dernières recommandations internationales ont été publiées il y a maintenant cinq ans, dans les suites des avis d'experts émis lors du congrès de Lugano de 2013. Celles-ci traitent essentiellement de la place du TEP-TDM dans les lymphomes les plus courants (LH, LBDGC et LF) et au cours de la première ligne thérapeutique qui constitue, certes, la majorité mais pas la totalité des patients.

Des recommandations Américaines (NCCN) et Européennes (ESMO) existent par hémopathies et sont actualisées de manière plus régulière permettant de pallier une partie de ces difficultés.

Cependant, la prise en charge des patients atteints d'hémopathies étant assez disparate en fonction des régions du monde et même d'Europe (en terme d'accès aux soins, de sécurité sociale et de prise en charge du coût des soins, d'équipements...)(111), nous nous sommes servis pour ce travail de références uniquement issues de recommandations françaises, et notamment des plus récentes mises à notre disposition. En cela les recommandations de la SFMN nous ont paru les plus adaptées (8,75,107). En effet, que ce soit les recommandations de l'HAS, de la Société française d'Hématologie (112), ou encore le guide de bon usage des examens d'imagerie médicale (<http://gbu.radiologie.fr/>), aucune de ces recommandations ne nous semblait suffisamment récente ou exhaustive pour servir de référence pour ce travail.

## II. Principaux résultats

Concernant la population observée, elle correspond à l'épidémiologie habituelle des lymphomes chez qui le TEP-TDM fait partie des examens de routine avec une grande majorité au premier comme au second tour de LH, suivis par les LBDGC puis les LF, un âge médian dans la sixième décennie et une discrète prédominance masculine. Les caractéristiques épidémiologiques des populations des deux tours étaient similaires en termes d'âge ( $p=0,65$ ), de sexe ( $p=0,78$ ), de type histologique ( $p=0,76$ ), de ligne thérapeutique ( $p=0,73$ ). Il existait en revanche une différence de répartition en termes d'indication des examens ( $p=0,04$ ) avec au second tour moins d'évaluations initiales et plus d'évaluations de fin de traitement. Le nombre de TEP-TDM réalisés dans le cadre du suivi des patients donc non conformes aux recommandations était également en diminution ce qui était un des objectifs du plan d'amélioration.

Les différences observées concernant le nombre d'examens demandés par prescripteurs entre les deux tours sont expliquées par des changements dans l'équipe médicale au cours de la réalisation de l'audit, et des pratiques différentes au quotidien entre médecins dans le service (plus d'examens prescrits par les médecins responsables de l'hôpital de jour par exemple). Nous avons tenu compte de ces différences dans l'analyse statistique.

Concernant les points forts relevés à l'issue de l'analyse des résultats du 1<sup>er</sup> tour, la majorité des critères étudiés sur les bons de demande (4/5) étaient déjà renseignés à plus de 90% ce qui nécessitait finalement de se maintenir au même niveau, le potentiel d'amélioration étant très faible.

Concernant les données présentes sur le compte-rendu, l'activité administrée au patient lors de l'examen et le diagnostic hématologique étaient systématiquement indiqués. Le motif de réalisation

de l'examen ainsi que la valeur du SUVmax principal étaient également très bien représentés (respectivement sur 88,5 et 91,8% des comptes-rendus). Pour les évaluations initiales de LH et de LBDGC nous avons étudié le pourcentage de comptes-rendus décrivant le cadre osseux à la recherche d'un envahissement ostéo-médullaire, il s'agissait de peu d'examens (17/86), cependant cette information était bien représentée dans 82,4% des comptes-rendus.

D'une manière globale, l'interprétation des TEP-TDM réalisés dans le cadre des évaluations initiales semble tout à fait satisfaisante. En effet, l'analyse visuelle de l'extension de la maladie avec la précision des localisations ganglionnaires, extra-ganglionnaires et ostéo-médullaires est systématiquement précisée. Le SUVmax ainsi que le caractère bulky de l'hémopathie sont également notifiés dans chaque compte-rendu de TEP-TDM au diagnostic.

Les améliorations à envisager concernent donc essentiellement les TEP-TDM intermédiaires et de fin de traitement.

Concernant les points faibles ayant nécessité la mise en place de mesures d'amélioration, pour les données mentionnées sur le bon de demande, l'item « dernier traitement reçu/date du dernier traitement reçu » était moins bien renseigné que les autres critères (84,6%) alors qu'il s'agit d'une donnée facile d'accès au moment de la prescription de l'examen. Le taux de bons remplis en totalité pour les cinq critères était de 73,3% et pouvait donc être amélioré.

En analysant les causes de réponse négatives pour les items « diagnostic hématologique » et « motif de réalisation » nous avons retrouvé un certain nombre de données cliniques imprécises comme l'emploi des mots « lymphome » sans précision du type histologique ou « réévaluation » pour des examens pouvant être réalisés dans le cadre d'évaluation intermédiaire, de fin de traitement ou même de suivi.

A notre sens, il n'a pas été jugé nécessaire de modifier le bon de demande d'examen en vue de l'améliorer, celui-ci comprenant déjà un espace dédié au renseignement de tous ces critères.

Concernant les 11,5% de comptes-rendus où l'indication de l'examen était considérée comme non indiquée, il s'agissait le plus souvent d'expressions imprécises comme « réévaluation » ou « contrôle métabolique ».

Le score de Deauville, recommandé pour l'interprétation des évaluations intermédiaires et de fin de traitement et également utilisable en situation de rechute n'était indiqué que dans 54,1% des comptes-rendus dans lesquels il était attendu. Les valeurs de SUVmax hépatique et médiastinal qui servent de référence pour ce score n'étaient pas reportées (une seule valeur de SUVmax hépatique reportée dans le compte-rendu d'un patient avec une atteinte hépatique de LBDGC). La réponse selon la classification de Lugano n'était jamais reportée probablement par une méconnaissance des attentes des hématologues sur ce point bien précis.

Ces éléments étaient inclus dans le référentiel mis en place à l'issue de l'analyse des premiers dossiers du premier tour d'audit (voir partie Matériels et méthodes).

De manière globale, concernant l'évolution des données entre le premier et le second tour, tous les critères présents sur le bon de demande se sont améliorés (sauf le remplissage de l'antécédent « diabète » qui est passé de 95,3 à 94,9%).

Les items qui étaient déjà bien renseignés au premier tour que ce soit sur bon de demande ou sur le compte-rendu le sont restés. Etant donné la très faible marge d'amélioration qui découlait des bons résultats observés au premier tour, cette amélioration cliniquement pertinente n'est pas significative sur le plan statistique.

L'indication dans le compte-rendu d'examen de la réponse obtenue selon la classification de Lugano qui est passé de 0 à 26,8% est le seul item pour lequel l'amélioration a été statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). Cependant, s'agissant d'une donnée qui permet de conclure le compte-rendu d'examen et de répondre de manière précise à la question posée par le prescripteur nous nous attendions à des taux de présence plus importants.

Il en est de même pour les trois items restants à savoir le score de Deauville, le SUVmax hépatique et le SUVmax médiastinal qui sont restés stables entre les deux tours d'audit. En effet, le score de Deauville est nécessaire aux cliniciens pour la décision thérapeutique et fait partie des éléments systématiquement attendus sur les comptes-rendus d'examens lors de l'évaluation d'une réponse thérapeutique. Il n'est cependant pas toujours suffisant à lui seul. En effet, dans certains articles, le SUVmax des lésions résiduelles doit être supérieur d'au moins 25% par rapport au SUVmax hépatique pour être considéré comme significatif (28,56), et dans le LH, l'étude AHL 2011 (54) qui a validé la désescalade thérapeutique dans cette hémopathie a utilisé un seuil à 140% du SUVmax hépatique pour définir le score de Deauville 4 lors de l'évaluation intermédiaire. Cette donnée est donc extrêmement précieuse aux cliniciens pour les cas « limites ».

L'objectif d'un audit clinique étant d'évaluer une pratique globale d'équipe et non pas individuelle des membres de cette équipe, nous ne présentons pas de résultats par médecin prescripteur ou par médecin nucléaire. Un test statistique d'homogénéité a été réalisé afin de s'assurer que l'évolution des résultats entre les deux tours d'audit est la même pour tous les médecins prescripteurs et nucléaires participant à ce travail : tous les praticiens concernés par l'audit ont amélioré leurs pratiques.

### **III. Conformité par rapport aux recommandations des indications des examens**

23,2% des indications d'examens du premier tour étaient considérées comme non conformes d'après les recommandations dont nous nous sommes servies comme référence.

En analysant de plus près les indications jugées non conformes, certaines nous apparaissent tout de même justifiées dans le cadre d'une prise en charge personnalisée du patient même si elles ne rentrent pas exactement dans les recommandations. Il s'agit notamment du suivi d'hypermétabolismes persistants sur le TEP-TDM de fin de traitement (une biopsie n'étant pas réalisable pour définir de manière formelle la réponse). Dans ce contexte, l'expertise du médecin nucléaire pour différencier un hypermétabolisme suspect de correspondre à une progression ou réactionnel prend toute son importance.

Il s'agit également des cas où un TEP-TDM est réalisé en l'absence d'autre examen disponible pour évaluer la réponse du patient comme c'est le cas pour le suivi du patient avec un LH de stade IV osseux pour lequel les scanners (qui eux sont recommandés) sont moins performants que le TEP-TDM pour diagnostiquer une éventuelle rechute (113) ou encore le patient avec le lymphome du MALT pulmonaire.

Les examens du premier tour non justifiées sont principalement représentés par les évaluations intermédiaires de LF (car pas d'impact du résultat de celles-ci sur l'OS, pas de stratégie thérapeutique adaptée en fonction du résultat du TEP-TDM), la réévaluation d'une masse résiduelle non hypermétabolique en fin de traitement et l'évaluation en fin de traitement de maintenance d'un LF. Il s'agissait donc de quatre examens réellement non justifiés.

Il reste ensuite tous les examens réalisés pour l'évaluation de la réponse au traitement au-delà de la première ligne en l'absence de projet de greffe pour lesquels il n'existe pas de recommandations dans la littérature et dont les indications sont à discuter au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Au second tour d'audit clinique, ce taux de prescriptions non conformes est descendu à 11,5% avec un seul examen réellement non justifié (une évaluation intermédiaire de LF). Il existe donc une

tendance à l'amélioration du nombre de prescriptions conformes aux recommandations même si la différence mise en évidence n'est pas significative ( $p=0,4$ ).

Le fait que le TEP-TDM n'a pas d'intérêt dans le suivi post thérapeutique des patients (114,115) est quant à lui très bien intégré.

#### **IV. Limites de notre étude**

La principale limite de notre étude est le fait que malgré une amélioration de tous les critères audités seul un soit le soit de manière significative. Il existe plusieurs raisons pouvant expliquer cela :

- Certains critères avaient déjà de très bons résultats à l'issue du premier tour, ne permettant pas de réellement les améliorer.
- Il existe un manque de puissance avec des effectifs faibles pour certains critères. Le seul moyen de pallier ce problème aurait été de rallonger les durées de recueil de données pour les deux parties de l'audit. Cependant, il est recommandé par l'HAS de ne pas recueillir de données sur de trop longues périodes du fait du risque d'une perte d'intérêt des professionnels impliqués dans la démarche.
- Les mesures mises en place lors du plan d'amélioration ne l'ont été que sur la base de l'étude de quelques dossiers et pas de la totalité des dossiers audités au premier tour. Bien que les éléments nécessitant une amélioration à l'issue de l'analyse des données du premier tour se trouvaient dans les référentiels fournis en décembre, la présentation des résultats chiffrés de l'audit aux médecins concernés par celui-ci aurait possiblement permis d'améliorer davantage la motivation des professionnels impliqués améliorant ainsi les résultats obtenus à l'issue du second tour.

---

Nous avons également relevé quelques biais inhérents à la méthodologie utilisée :

- Un biais lié à l'effet de période pouvant expliquer la différence en termes de répartition des indications des examens entre les deux tours.
- Le fait que l'étude soit rétrospective peut également en soit être en soit une source de biais, cependant celui-ci est limité en termes de données manquantes. Les données présentes sur les bons de demande étaient vérifiées en consultant le dossier clinique du patient (diagnostic hématologique, motif de réalisation de l'examen, existence d'un diabète et traitement antérieur). Le seul examen pour lequel le bon de demande manquait a été exclu de l'analyse.

## V. **Points forts et perspectives**

Notre recueil de données ayant été exhaustif sur les deux périodes d'audit, il s'agit d'un état des lieux des prescriptions de TEP-TDM dans les lymphomes au sein d'un CH de périphérie, cinq ans après la rédaction des dernières recommandations internationales sur le sujet. Ce travail nous a permis de connaître les points forts de notre pratique mais surtout ses points faibles avec la perspective de continuer à les améliorer.

Cet audit nous a permis d'améliorer nos pratiques de manière globale à la fois pour les hématologues prescripteurs et les médecins nucléaristes (pertinence des indications des examens, remplissage des bons de demande d'examen, données présentes sur les comptes-rendus d'examen) ce qui était un des objectifs de ce travail.

Ces résultats encourageants restent bien évidemment perfectibles : par la diffusion des résultats à tous les médecins ayant participé à l'étude, en travaillant sur l'importance de la présence dans les

---

comptes-rendus d'examens du score de Deauville, du score de Lugano, des SUVmax hépatique et médiastinal pour les évaluations de réponse au traitement, mais également en améliorant la communication entre les services de Médecine Nucléaire et d'Hématologie notamment par le biais de la RCP en cas dossiers nécessitant une expertise conjointe.

Il conviendra également de mettre à jour nos référentiels en fonction des nouvelles avancées dans le domaine de l'imagerie métabolique dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes avec notamment l'utilisation de plus en plus répandue du TMTV dont l'impact pronostique est maintenant démontré au diagnostic des patients atteints de LH et de LBDGC ou encore le  $\Delta$ SUVmax dans l'évaluation intermédiaire des LBDGC. Ces paramètres métaboliques sont séduisants mais de nouveaux marqueurs radiopharmaceutiques comme la 18F-Fludarabine et la 18F-Fluorothymidine semblent encore plus prometteurs et sont en cours d'étude.

## CONCLUSION

Avec cette étude, nous avons voulu évaluer nos pratiques dans le domaine de la réalisation des TEP-TDM dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes au CH de Dunkerque.

La première partie de ce travail a consisté en une évaluation des pratiques actuelles et la mise en place dans le même temps de mesures d'amélioration.

La deuxième partie nous a permis d'avoir un aperçu des effets de cette pratique sur la prise en charge de nos patients.

Certains points sont revenus avec de très bons résultats qui doivent perdurer en particulier concernant la conformité des indications des examens par rapport aux recommandations dont l'impact en termes de coût pour la société est non négligeable. D'autres points méritent encore d'être améliorés notamment l'indication du score de Deauville, du SUVmax hépatique et médiastinal et de la classification de Lugano dans la conclusion des comptes-rendus d'examens afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

La perspective ultérieure est de pérenniser ce travail en continuant d'améliorer les points déficients, toujours dans cet objectif d'amélioration de la prise en charge globale des patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sweet WH. The Uses of Nuclear Disintegration in the Diagnosis and Treatment of Brain Tumor. *N Engl J Med.* 6 déc 1951;245(23):875-8.
2. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2000;41(8):1369-79.
3. Les rayonnements ionisants.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: [http://www.ch-antibes.fr/CH\\_ANTIBES\\_INTERNET/Ressources/FCK/Les%20rayonnements%20ionisants.pdf](http://www.ch-antibes.fr/CH_ANTIBES_INTERNET/Ressources/FCK/Les%20rayonnements%20ionisants.pdf)
4. joe\_20170212\_0037\_0017.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: [http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2017/02/joe\\_20170212\\_0037\\_0017.pdf](http://www.departement-information-medicale.com/wp-content/uploads/2017/02/joe_20170212_0037_0017.pdf)
5. Zuckier L. Principles of Nuclear Medicine Imaging Modalities. 1 mars 2008;
6. de Beco V, Le Bars D, Scherrmann J-M. Le fluor 18 en radiopharmacie. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2008;66(1):60-5.
7. Puyraimond-Zemmour D, Vignot S. Le métabolisme de la cellule tumorale : l'effet Warburg. *Oncologie.* 1 sept 2013;15(9):435-40.
8. Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose ([18F]-FDG) en Oncologie. :27.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1 nov 1971;31(11):1860-1.
10. 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.* 1 nov 1989;7(11):1630-6.
11. Dennis A. Eichenauer MD. Hodgkin Lymphoma [Internet]. Cancer Network. 2016 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/hodgkin-lymphoma/hodgkin-lymphoma>
12. 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. *J Clin Oncol.* avr 1999;17(4):1244-1244.
13. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RAJ. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood.* 15 janv 2008;111(2):504-16.

14. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2014;32(27):3048-58.
15. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 1 févr 2006;17:117-22.
16. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 15 nov 2007;110(10):3507-16.
17. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood*. 24 mars 2016;127(12):1531-8.
18. Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, Versari A, Rusconi C, Merli F, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 1 août 2013;24(8):2108-12.
19. Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose Uptake in Positron Emission Tomography Distinguishes Between Indolent and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 20 juill 2005;23(21):4643-51.
20. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, Brown JR, Ramaiya N, et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol*. janv 2012;85(1009):81-92.
21. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine Bone Marrow Biopsy Has Little or No Therapeutic Consequence for Positron Emission Tomography/Computed Tomography–Staged Treatment-Naïve Patients With Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 13 nov 2012;30(36):4508-14.
22. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 11 août 2014;32(27):3059-67.
23. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*. 4 juill 2013;122(1):61-7.
24. Zijlstra JM, Werf GL der, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 1 janv 2006;91(4):522-9.
25. 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*. 10 févr 2007;25(5):571-8.

26. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response Assessment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma by Integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol*. 20 juill 2005;23(21):4652-61.
27. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 27 févr 2019]; Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2006.09.2403>
28. Itti E, Juweid ME, Haioun C, Yeddes I, Hamza-Maaloul F, Bez IE, et al. Improvement of Early 18F-FDG PET Interpretation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Importance of the Reference Background. *J Nucl Med*. 1 déc 2010;51(12):1857-62.
29. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 1 sept 2005;16(9):1514-23.
30. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 1 juill 2005;16(7):1160-8.
31. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early Interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Is Prognostically Superior to International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: A Report From a Joint Italian-Danish Study. *J Clin Oncol*. 20 août 2007;25(24):3746-52.
32. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 oct 2010;37(10):1824-33.
33. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. janv 2009;50(8):1257-60.
34. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers. *J Nucl Med*. 1 mai 2013;54(5):683-90.
35. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. juin 2014;99(6):1107-13.
36. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and  $\Delta$ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 sept 2013;40(9):1312-20.
37. Ceriani L, Suriano S, Ruberto T, Zucca E, Giovanella L. 18F-FDG Uptake Changes in Liver and Mediastinum During Chemotherapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Nucl Med*. oct 2012;37(10):949.

38. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychyj-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response Evaluation in Patients With High-Tumor Burden Follicular Lymphoma Treated With Immunochemotherapy: A Prospective Study From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 29 oct 2012;30(35):4317-22.
39. Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, et al. Early 18F-FDG PET for Prediction of Prognosis in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: SUV-Based Assessment Versus Visual Analysis. *J Nucl Med*. 1 oct 2007;48(10):1626-32.
40. Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 7 juill 2011;118(1):37-43.
41. Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Humbert O, Legouge C, et al. Interim 18F-FDG PET SUVmax Reduction Is Superior to Visual Analysis in Predicting Outcome Early in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Nucl Med*. 1 avr 2014;55(4):569-73.
42. Zelenetz AD, Fayad LE, Nademanee A. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2019;293.
43. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26(suppl 5):v116-25.
44. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. avr 2012;12(4):252-64.
45. Hude I, Sasse S, Engert A, Bröckelmann PJ. The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica*. 1 janv 2017;102(1):30-42.
46. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2009;15(23):7412-20.
47. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 24 nov 2016;128(21):2489-96.
48. Spaepen K. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*. 20 mars 2003;102(1):53-9.
49. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting Radiotherapy in Early Positron Emission Tomography-Negative Stage I/II Hodgkin Lymphoma Is Associated With an Increased Risk of Early Relapse: Clinical Results of the Preplanned Interim Analysis of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 17 mars 2014;32(12):1188-94.
50. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 23 avr 2015;372(17):1598-607.

51. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2017;35(16):1786-94.
52. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 23 juin 2016;374(25):2419-29.
53. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 12 mai 2012;379(9828):1791-9.
54. Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1 févr 2019;20(2):202-15.
55. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group - The Lancet [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2817%2932134-7/fulltext>
56. Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 7 juill 2011;118(1):37-43.
57. Casasnovas R-O, Ysebaert L, Thieblemont C, Bachy E, Feugier P, Delmer A, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood*. 14 sept 2017;130(11):1315-26.
58. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Salles G, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica*. août 2011;96(8):1136-43.
59. Kasamon YL, Wahl RL, Ziessman HA, Blackford AL, Goodman SN, Fidyk CA, et al. Phase II Study of Risk-Adapted Therapy of Newly Diagnosed, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Based on Midtreatment FDG-PET Scanning. *Biol Blood Marrow Transplant*. févr 2009;15(2):242-8.
60. Sehn LH, Hardy ELG, Gill KK, Al-Tourah AJ, Shustik J, Macpherson NA, et al. Phase 2 Trial of Interim PET Scan-Tailored Therapy in Patients with Advanced Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood*. 6 déc 2014;124(21):392-392.
61. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 11 mai 2018;36(20):2024-34.
62. GA In NEwly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01659099>

63. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R-O, Biggi A, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 nov 2014;41(11):2017-22.
64. Cottreau A-S, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood*. 29 mars 2018;131(13):1456-63.
65. Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol*. 22 août 2016;34(30):3618-26.
66. Cottreau A-S, El-Galaly TC, Becker S, Broussais F, Petersen LJ, Bonnet C, et al. Predictive Value of PET Response Combined with Baseline Metabolic Tumor Volume in Peripheral T-Cell Lymphoma Patients. *J Nucl Med*. 4 janv 2018;59(4):589-95.
67. Meignan M, Itti E, Gallamini A, Younes A. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2015;42(4):623-33.
68. Chantepie S, Hovhannisyan N, Guillouet S, Pelage J-P, Ibazizene M, Bodet-Milin C, et al. 18F-Fludarabine PET for Lymphoma Imaging: First-in-Humans Study on DLBCL and CLL Patients. *J Nucl Med*. 9 janv 2018;59(9):1380-5.
69. Prospective Study of FLT PET for Early Interim Response Assessment in Advanced Stage B-cell Lymphoma [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854760/>
70. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
71. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
72. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Supplement\_4):iv19-29.
73. hodgkins.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
74. guide\_lymphome\_hodgkin\_web.pdf [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_lymphome\\_hodgkin\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_lymphome_hodgkin_web.pdf)
75. RBP utilisation TEP en cancerologie thesaurus\_V1.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation\\_PublicWeb/RBP%20utilisation%20TEP%20en%20cancerologie%20thesaurus\\_V1.pdf](https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/RBP%20utilisation%20TEP%20en%20cancerologie%20thesaurus_V1.pdf)

76. admin. Index pronostic International des lymphomes B diffus à grandes cellules et R-IPi [Internet]. lymphoma care. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/index-pronostic-international-des-lymphomes-b-diffus-a-grandes-cellules-et-r-ipi/>
77. ald\_30\_guide\_inh\_final\_web\_2012-06-11\_13-25-17\_16.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_30\\_guide\\_inh\\_final\\_web\\_2012-06-11\\_13-25-17\\_16.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_inh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf)
78. ald\_30\_lap\_inh\_web.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald\\_30\\_lap\\_inh\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_30_lap_inh_web.pdf)
79. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 4 juill 2016;mdw175.
80. admin. Lymphome folliculaire – critères du GELF [Internet]. lymphoma care. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/lymphome-folliculaire-criteres-du-gelf/>
81. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* sept 2016;27(suppl\_5):v83-90.
82. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. 18F-FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients. *J Nucl Med.* 1 janv 2010;51(1):25-30.
83. Wirth A, Foo M, Seymour JF, MacManus MP, Hicks RJ. Impact of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography on Staging and Management of Early-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 mai 2008;71(1):213-9.
84. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol.* 1 oct 2014;1(1):e17-27.
85. Trotman J, Fournier M, Lamy T, Seymour JF, Sonet A, Janikova A, et al. Positron Emission Tomography–Computed Tomography (PET-CT) After Induction Therapy Is Highly Predictive of Patient Outcome in Follicular Lymphoma: Analysis of PET-CT in a Subset of PRIMA Trial Participants. *J Clin Oncol.* 11 juill 2011;29(23):3194-200.
86. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* juill 2017;28(suppl\_4):iv62-71.
87. Karam M, Ata A, Irish K, Feustel P, Mottaghy F, Stroobants S, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome. *Nucl Med Commun.* 1 août 2009;30:770-8.
88. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2010;37(9):1633-42.

89. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012;118(14):3565-70.
90. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26(suppl 5):v108-15.
91. Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. Characterization of T-Cell Lymphomas by FDG PET/CT. *Am J Roentgenol*. août 2010;195(2):333-40.
92. Moon SH, Cho SK, Kim W-S, Kim SJ, Ahn YC, Choe YS, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT for Initial Staging of Nasal Type Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Comparison with Conventional Staging Methods. *J Nucl Med*. 1 juill 2013;54(7):1039-44.
93. t-cell.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/t-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf)
94. Hoffmann M, Kletter K, Becherer A, Jäger U, Chott A, Raderer M. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (18F-FDG-PET) for Staging and Follow-Up of Marginal Zone B-Cell Lymphoma. *Oncology*. 2003;64(4):336-40.
95. Carrillo-Cruz E, Marín-Oyaga VA, Vicente F de la C, Borrego-Dorado I, Mercado MR, Báñez IA, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of marginal zone B cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2015;33(4):151-8.
96. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. avr 2013;24(4):857-77.
97. Karantanis D, Durski JM, Lowe VJ, Nathan MA, Mullan BP, Georgiou E, et al. 18F-FDG PET and PET/CT in Burkitt's lymphoma. *Eur J Radiol*. 1 juill 2010;75(1):e68-73.
98. Waldenstrom's Macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Waldenstrom-s-Macroglobulinaemia>
99. Haute Autorité de Santé - Missions de la HAS [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)
100. Haute Autorité de Santé - Avec l'élargissement de ses missions au social et médico-social, la HAS intervient désormais sur tous les enjeux de la santé [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2841384/fr/avec-l-elargissement-de-ses-missions-au-social-et-medico-social-la-has-intervient-desormais-sur-tous-les-enjeux-de-la-sante](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2841384/fr/avec-l-elargissement-de-ses-missions-au-social-et-medico-social-la-has-intervient-desormais-sur-tous-les-enjeux-de-la-sante)
101. Code de la santé publique - Article L4133-1-1. Code de la santé publique.
102. Haute Autorité de Santé - Critères d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_438005/fr/criteres-d-evaluation-des-pratiques-professionnelles-epp](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_438005/fr/criteres-d-evaluation-des-pratiques-professionnelles-epp)

103. Haute Autorité de Santé - Développement professionnel continu (DPC) [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2808961/fr/developpement-professionnel-continu-dpc](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2808961/fr/developpement-professionnel-continu-dpc)
104. Haute Autorité de Santé - Réussir un audit clinique et son plan d'amélioration [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_457168/reussir-un-audit-clinique-et-son-plan-d-amelioration](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_457168/reussir-un-audit-clinique-et-son-plan-d-amelioration)
105. [audit\\_clinique\\_cible\\_2006\\_4pages.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_cible_2006_4pages.pdf) [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit\\_clinique\\_cible\\_2006\\_4pages.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/audit_clinique_cible_2006_4pages.pdf)
106. Cycle PDCA / La roue de Deming [Internet]. Certification QSE. 2016 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/cycle-pdca-roue-de-deming/>
107. GUIDE D'AIDE A L'ELABORATION DU COMPTE RENDU EN ME.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation\\_PublicWeb/ElaborationDUnCompteRenduDeMedecineNucleaire\\_V1.0.pdf](https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/ElaborationDUnCompteRenduDeMedecineNucleaire_V1.0.pdf)
108. Bonardel G, Mantzarides M, Brenot-Rossi I, Gibold C, Foulquie P, Zerdoud S, et al. Enquête nationale de satisfaction réalisée auprès des cliniciens prescripteurs concernant la forme des comptes rendus en médecine nucléaire. *Médecine Nucl.* 1 sept 2008;32(9):482-7.
109. <http://oncomip.org/fr/dldoc/?t=recommandations&f=doc1&d=542&h=d1592528719e54d19d4f201aa6cdd580>.
110. Le Stanc E, Tainturier C, Swaenepoel J. Évaluation des pratiques professionnelles. Pertinence des indications de la tomographie à émission de positons en cancérologie. *Médecine Nucl.* 1 sept 2009;33(9):571-9.
111. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
112. REFERENTIEL COMPLET VERSION FINALE SFH20082009(1).pdf [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf)
113. Herin É, Chalaye J, Lagrange J-L, Belhadj K, De Kerviler É, Luciani A, et al. Chapitre 14 - Lymphomes : principes thérapeutiques et imagerie post-thérapeutique. In: *Imagerie Post-Thérapeutique en Oncologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 1 juin 2019]. p. 265-98. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294738401000149>
114. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs | *Haematologica* [Internet]. [cité 1 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.haematologica.org/content/97/6/931.long>

- 
115. El-Galaly T, Prakash V, Christiansen I, Madsen J, Johansen P, Boegsted M, et al. Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center. *Leuk Lymphoma*. 1 avr 2011;52(4):597-603.
116. RBP utilisation TEP en cancerologie synthese\_V1.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur:  
[https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation\\_PublicWeb/RBP%20utilisation%20TEP%20en%20cancerologie%20synthese\\_V1.pdf](https://www.sfmn.org/drive/SFMN/GUIDES%20DE%20PROCEDURES/GuidesEtRecommandation_PublicWeb/RBP%20utilisation%20TEP%20en%20cancerologie%20synthese_V1.pdf)

## ANNEXES

**Annexe 1 :** Premiers critères de réponse au traitement consensuels des LNH. D'après Cheson et al.

JCO 1999 (12).

Catégorie de réponse	Examen clinique	Atteinte ganglionnaire	Moelle osseuse
Réponse complète (CR)	normal	-	normale
Réponse complète indéterminée (Cru)	normal	Persistance d'une atteinte ganglionnaire > 1,5cm mais ayant diminué de plus de 75%	Normale ou non évaluée
Réponse partielle (PR)	Diminution des lésions, absence de nouveau symptôme en lien avec l'hémopathie	Diminution de taille des ganglions et des nodules spléniques et hépatiques > 50%	Non pertinent
Maladie stable	Absence des critères de réponse partielle et de rechute/progression		
Rechute/progression	Splénomégalie, hépatomégalie, nouveau site atteint	Nouvelle atteinte ou augmentation de taille > 50%	Réapparition d'une atteinte

**Annexe 2 :** Révision des critères de réponse au traitement dans les lymphomes intégrant les données du TEP-TDM. D'après Cheson et al. JCO 2006(27).

Réponse	Définition	Atteinte ganglionnaire	Atteinte splénique et hépatique	Moelle osseuse
Réponse complète	Disparition de tout signe de la maladie	TEP négative et/ou disparition des adénopathies en scanner	Non palpés, disparition des nodules	Normale
Réponse partielle	Régression des lésions mesurables et absence de nouveaux sites	Diminution en taille des lésions > 50%	Diminution en taille des nodules hépatiques et spléniques > 50%, pas d'augmentation de la taille de la rate et du foie	Non pertinent
Maladie stable	Absence des critères de réponse partielle et de progression			
Rechute/progression	Toute nouvelle lésion ou augmentation > 50% de lésions préexistantes	Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5cm ou augmentation > 50% d'une adénopathie préexistante	Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5cm ou augmentation > 50% d'une lésion préexistante	Nouvelle atteinte ou réapparition

**Annexe 3 :** Évaluation de la réponse au traitement selon les recommandations de Lugano. D'après Cheson et al. JCO 2014 (47).

Catégories de réponse	Basée sur la TEP	Basée sur le scanner
Réponse complète	<b>Réponse métabolique complète :</b> Score de Deauville 1, 2 ou 3 avec ou sans masses résiduelles.	<b>Réponse complète radiologique :</b> -Normalisation de la taille des adénopathies (< 1,5cm) -Pas de lésion extra nodale -Rate et foie de taille normale
Réponse partielle	<b>Réponse métabolique partielle :</b> Score de Deauville 4 ou 5 avec régression de l'hypermétabolisme initial. En fin de traitement : correspond à la maladie résiduelle.	<b>Réponse partielle radiologique :</b> -Réduction > 50 % en taille des 6 lésions nodales et extra nodales les plus significatives
Maladie stable	<b>Absence de réponse métabolique :</b> Score de Deauville 4 ou 5 sans modification de l'hypermétabolisme initial	<b>Maladie stable radiologique :</b> Réduction en taille des lésions initiales < 50%, sans critères de progression
Progression/rechute	<b>Maladie progressive métabolique :</b> Score de Deauville 4 ou 5 avec augmentation de l'hypermétabolisme ou apparition d'un nouveau foyer	<b>Maladie progressive radiologique :</b> -Lésion > 1,5cm ayant progressé de plus de 50% par rapport au nadir -Majoration taille de la rate (>2cm si de taille normale, ou majoration du débord splénique >50% si rate >13cm au nadir) -Apparition de nouvelles lésions attribuables au lymphome

**Annexe 4** :Résumé des recommandations de la SFMN (116).

<b>Lymphomes TEP AU FDG</b>
<b>Bilan d'extension initial et bilan d'une récurrence</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recommandée au bilan initial des lymphomes folliculaires (LF), lymphomes hodgkiniens (LH) et lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et autres lymphomes avides de FDG</li> <li>▪ Recommandée pour le bilan d'extension ostéo-médullaire des LH et des LBDGC et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la biopsie ostéo-médullaire</li> <li>▪ Recommandée pour guider la biopsie en cas de signes cliniques, biologiques ou radiologiques faisant suspecter une transformation agressive d'une lymphopathie indolente</li> </ul>
<b>Évaluation de la réponse thérapeutique en évaluation intermédiaire</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recommandée lors de l'évaluation intermédiaire des LH et LBDGC pour identifier les patients répondeurs des patients non répondeurs</li> <li>▪ <i>Non recommandée actuellement pour adapter la stratégie thérapeutique (escalade, désescalade) des LBDGC</i></li> <li>▪ Recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique dans certaines formes de LH</li> </ul>
<b>Évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recommandée pour l'évaluation de fin de traitement des LH, LBDGC, LF et autres lymphomes avides de FDG pour s'assurer de la réponse métabolique complète</li> </ul>
<b>Surveillance</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Non recommandée actuellement dans le suivi post-thérapeutique systématique, quel que soit le type de lymphome</i></li> </ul>
<b>Lymphomes à cellules du manteau et lymphomes T</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recommandée au bilan initial des lymphomes à cellules du manteau</li> <li>▪ Recommandée pour le bilan de fin de traitement des lymphomes à cellules du manteau afin de confirmer la réponse métabolique complète</li> <li>▪ <i>Non recommandée actuellement de façon systématique pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire des lymphomes à cellules du manteau</i></li> <li>▪ Peut être proposée au bilan initial des lymphomes T (non cutanés)</li> <li>▪ <i>Non recommandée actuellement de façon systématique pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire des lymphomes T</i></li> <li>▪ Peut être proposée pour le bilan de fin de traitement des lymphomes T non cutanés afin de confirmer la réponse métabolique complète</li> <li>▪ Peut être proposée pour rechercher une atteinte viscérale ou une transformation agressive d'un lymphome T cutané</li> <li>▪ <i>Non recommandée actuellement de façon systématique pour le bilan de fin de traitement des lymphomes T cutanés</i></li> </ul>

**Annexe 5 :** Grille d'aide à la rédaction des comptes rendus de TEP-TDM. Rédigé d'après Cheson et al. *JCO* 2013(22), Barrington et al. *JCO* 2013(14), Casasnovas et al. *The Lancet Oncology* 2019(54) et Casasnovas et al. *Blood* 2011(40).

	Données communes à toutes les indications	Spécificités liées aux LYMPHOMES DE HODGKIN	Spécificités liées aux LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES
Informations communes à tous les examens	<p><b>Indications de l'examen :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Type histologique si connu</li> <li>- Contexte clinique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Évaluation initiale</li> <li>o Évaluation intermédiaire, combien de cycles reçus, quel traitement reçu</li> <li>o Évaluation finale, traitement reçu</li> <li>o Suspicion de rechute</li> </ul> </li> </ul>		
TEP initiale (examen de référence)	<p><b>Bilan lésionnel métabolique :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Par aire ganglionnaire atteinte :           <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>SUV<sub>max</sub></u> le plus significatif</li> <li>- Taille de la plus grosse adénopathie (grand axe)</li> <li>- Flèche splénique si splénomégalie (&gt;13 cm)</li> </ul> </li> <li>2) Par organe atteint</li> <li>3) Si diagnostic non posé ou suspicion de transformation : préciser le site à préférer pour la biopsie diagnostique</li> <li>4) Préciser les éventuels hyper métabolismes non reliés à l'hémopathie (pathologie néoplasique, inflammatoire ou infectieuse associée) : localisation, <u>SUV<sub>max</sub></u></li> </ol>	<p>Préciser si caractère <u>Bulky</u> (masse &gt; 10 cm de diamètre transverse ou ratio tumeur/thorax en T5-T6 &gt; 0.33)</p> <p>Préciser si atteinte <u>médullaire</u> ou non et caractère focal ou disséminé</p>	<p>Préciser <u>SUV<sub>max</sub></u> de la lésion la plus intense pour le calcul du <u>δSUV<sub>max</sub></u></p> <p>Préciser si caractère <u>Bulky</u> (masse &gt; 10cm)</p> <p>Préciser si atteinte <u>médullaire</u> ou non et caractère focal ou disséminé</p>
TEP intermédiaire (évaluation de la chimio sensibilité)	<p><b>Bilan lésionnel et comparatif :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Localisation et <u>SUV<sub>max</sub></u> des aires ganglionnaires et organes présentant un <u>hypermétabolisme</u> persistant</li> <li>2) Préciser si apparition d'une nouvelle lésion, sa localisation et son <u>SUV<sub>max</sub></u></li> <li>3) <u>Évolution</u> de la taille des lésions si pertinente</li> <li>4) Présence ou apparition d'hyper métabolismes non reliés au lymphome ou liés à une «pseudo progression» tumorale sous immunothérapie (Deauville X)</li> </ol> <p><b>Évaluation de la réponse :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>SUV<sub>max</sub></u> du bruit de fond <u>médiastinal</u> et hépatique</li> <li>2) <u>Echelle</u> de Deauville et classification de <u>Lugano</u></li> </ol>	<p>Deauville 4 = SUV max &gt; 140% du <u>SUV<sub>max</sub></u> hépatique</p>	<p><u>SUV<sub>max</sub></u> actuel de la lésion la plus <u>hypermétabolique</u> au diagnostic → calcul du <u>δSUV<sub>max</sub></u></p> <p>TEP négative si <u>δSUV<sub>max</sub></u> :        - &gt; 66% après C2        - &gt; 70% après C4</p> <p>Ne fonctionne que si <u>SUV<sub>max</sub></u> initial &gt; 10 et <u>SUV<sub>max</sub></u> intermédiaire &lt; 5</p> <p>Dans les autres cas se référer à l'échelle de Deauville</p>
TEP de fin de traitement (efficacité du traitement, maladie résiduelle)	<p><b>Bilan lésionnel et comparatif :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Localisation et <u>SUV<sub>max</sub></u> des aires ganglionnaires et organes présentant un <u>hypermétabolisme</u> persistant</li> <li>2) Préciser si apparition d'une nouvelle lésion, sa localisation et son <u>SUV<sub>max</sub></u></li> <li>3) <u>Évolution</u> de la taille des lésions si pertinente</li> <li>4) Présence ou apparition d'hyper métabolismes non reliés au lymphome</li> <li>5) Description des masses résiduelles : localisation, taille, <u>SUV<sub>max</sub></u></li> </ol> <p><b>Évaluation de la réponse :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>SUV<sub>max</sub></u> du bruit de fond <u>médiastinal</u> et hépatique</li> <li>2) <u>Echelle</u> de Deauville et classification de <u>Lugano</u></li> </ol>		

**Annexe 6 :**Grille d’audit et guide d’aide au remplissage de la grille d’audit.

<b>A) Données générales concernant l'examen :</b>	
1-Date de réalisation	
2-Mois/année de naissance	
3-Age du patient	
4-Sexe du patient	H/F
5-Motif de réalisation de l'examen	Evaluation initiale/bilan diagnostique
	Evaluation intermédiaire/en cours de traitement
	Evaluation en fin de traitement
	Suivi
	Suspicion de rechute/progression/transformation
	autre motif (à préciser)
	Commentaire :
6-Diagnostic hématologique	LH
	LBDGC
	LPM
	LF
	LCM
	LZM
	LLC/lymphome lymphocytaire
	MW
	LB
	LNH T
	Autre diagnostic hématologique
	Commentaire :
7-Ligne de traitement	Evaluation initiale ou 1ere ligne de traitement
	2eme ligne de traitement
	3eme ligne de traitement et plus
	Commentaires :
8-Médecin prescripteur	
9-Médecin réalisant l'interprétation	
10-Indication de l'examen conforme aux recommandations	oui/non
<b>B) Remplissage du bon de demande d'examen :</b>	
1-Diagnostic hématologique	oui/non/NA
	commentaire :
2-Motif de réalisation de l'examen	oui/non
	commentaire :
3-Poids du patient	oui/non

	commentaire :
4-Date/type de dernier traitement reçu	oui/non/NA
	commentaire :
5-Existence d'un diabète	oui/non/NA
	commentaire :
<b>C) Données du CR de TEP</b>	
1-Dose d'activité injectée	oui/non
	commentaire :
2-Activité administrée (MBq)	
3-Diagnostic hématologique	oui/non/NA
	commentaire :
4-Motif de réalisation de l'examen	oui/non/NA
	commentaire :
5-SUVmax principaux	oui/non/NA
	commentaire :
6-SUVmax hépatique	oui/non/NA
	commentaire :
7-SUVmax médiastinal	oui/non/NA
	commentaire :
8-Score de Deauville	oui/non/NA
	commentaire :
9-Classification de Lugano	oui/non/NA
	commentaire :
10-Atteinte médullaire	oui/non/NA
	commentaire :

**A) Données générales concernant l'examen :**

- 1- Date de réalisation de l'examen.
- 2- Date de naissance sous le format MM/AAAA.
- 3- Age du patient au moment de la réalisation de l'examen.
- 4- Sexe du patient.
- 5- Motif de réalisation de l'examen selon les informations recueillies dans le dossier médical du patient : 1 choix possible parmi les 6 proposés, un espace est dédié à d'éventuels commentaires.
- 6- Diagnostic hématologique selon les informations recueillies dans le dossier médical du patient : 1 choix parmi les 10 ; une case « autre diagnostic hématologique » permet de rentrer un diagnostic non proposé ; un espace est dédié à d'éventuels commentaires

ou précisions concernant le diagnostic.

- 7- Nombre de lignes de traitement reçues ou en cours, ne cocher la case « 2<sup>ème</sup> ligne de traitement » que si celui-ci a débuté, idem pour la case « 3<sup>ème</sup> ligne et plus ».
- 8- Médecin prescripteur : 1 à 7 de manière anonymisée.
- 9- Médecin interprétant l'examen : 1 et 2, de manière anonymisée.
- 10- Indication de l'examen conforme aux recommandations actuelles : répondre « oui » ou « non ». Un espace est dédié aux commentaires afin de préciser les raisons de non-respect des recommandations.

#### **B) Remplissage du bon de demande d'examen :**

- 1- Diagnostic hématologique : répondre « oui » si précisé sur le bon de demande, « NA » si diagnostic non connu.
- 2- Motif de réalisation de l'examen : répondre « oui » si clairement précisé sur le bon de demande, répondre « non » si non indiqué sur le bon ou si indication non précise (telle que « réévaluation », « contrôle »).
- 3- Poids du patient : répondre « oui » si précisé.
- 4- Date et type de traitements antérieurs reçus : répondre « oui » s'il est précisé la date ou le délai depuis la dernière cure de chimiothérapie, séance de radiothérapie, chirurgie ou si le patient a reçu un traitement pouvant gêner l'interprétation de l'examen comme des facteurs de croissance par exemple. « NA » si pas de traitements antérieurs ou dans le cadre d'une évaluation initiale.
- 5- Existence d'un diabète : répondre « oui » si précisé.

Pour chaque critère un espace est laissé libre pour l'ajout de commentaires.

#### **C) Données du compte-rendu de TEP :**

- 1- Dose d'activité injectée : répondre « oui » si précisée sur le compte-rendu d'examen.
- 2- Activité administrée lors de la réalisation de l'examen (en MBq).
- 3- Diagnostic hématologique : répondre « oui » si précisé, « NA » si non précisé sur le bon de demande d'examen ou non connu, « non » si absent du CR d'examen mais que précisé sur le bon de demande.
- 4- Motif de réalisation de l'examen : répondre « oui » si clairement précisé, « NA » si non précisé sur le bon de demande d'examen, « non » si absent du CR d'examen mais que clairement précisé sur le bon de demande ou si indication non précise (telle que « réévaluation », « contrôle »).

- 5- SUVmax principaux : répondre « oui » si au moins une valeur de SUVmax d'une lésion d'intérêt est précisée, répondre « NA » si TEP scanner négatif.
- 6- SUVmax hépatique : répondre « oui » si le SUVmax du bruit de fond hépatique est précisé, applicable uniquement pour les évaluations en cours et en fin de traitement, ainsi que pour les suspicions de rechute ou progression quand un TEP scanner antérieur est disponible, « NA » dans les autres cas (bilan diagnostique notamment).
- 7- SUVmax médiastinal : répondre « oui » si le SUVmax du bruit de fond médiastinal est précisé, applicable uniquement pour les évaluations en cours et en fin de traitement ainsi que pour les suspicions de rechute ou progression quand un TEP scanner antérieur est disponible, « NA » dans les autres cas.
- 8- Score de Deauville : répondre « oui » si le score de Deauville est précisé, applicable uniquement pour les évaluations en cours et en fin de traitement, ainsi que pour les suspicions de rechute ou progression quand un TEP scanner antérieur est disponible, « NA » dans les autres cas.
- 9- Classification de Lugano : répondre « oui » si la réponse au traitement est précisée selon la classification de Lugano, applicable uniquement pour les évaluations en cours et en fin de traitement, ainsi que pour les suspicions de rechute ou progression quand un TEP scanner antérieur est disponible, « NA » dans les autres cas.
- 10- Atteinte médullaire : répondre « oui » si la présence ou l'absence d'atteinte médullaire est précisée lors de l'évaluation initiale des lymphomes de Hodgkin et lymphomes B diffus à grandes cellules. « NA » dans les autres cas.

**AUTEUR : Nom : BARBIEUX**

**Prénom : Sarah**

**Date de Soutenance : 25 juin 2019**

**Titre de la Thèse : Le TEP-TDM dans la prise en charge des lymphomes, évaluation des pratiques au Centre Hospitalier de Dunkerque.**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Hématologie, Médecine nucléaire**

**DES + spécialité : Hématologie**

**Mots-clés : TEP-TDM, lymphomes, évaluation des pratiques professionnelles, audit clinique, score de Deauville.**

**Résumé :**

**Contexte :** Le TEP-TDM occupe aujourd'hui une place prépondérante dans la prise en charge de la plupart des hémopathies lymphoïdes chroniques. Afin de permettre une prise en charge optimale des patients, l'indication des examens doit être réfléchie, certaines données doivent se trouver sur la prescription de l'examen et d'autres sont attendues sur le compte-rendu final d'examen. Nous avons voulu évaluer et améliorer nos pratiques dans ce domaine au Centre Hospitalier de Dunkerque, par la réalisation d'un audit clinique ciblé.

**Méthode :** La première étape de cet audit a été une analyse des données de la littérature sur le sujet afin de sélectionner les références les plus adaptées à confronter à nos pratiques. Nous avons choisi d'étudier la conformité des indications des examens par rapport aux recommandations et sélectionné 5 critères de qualité devant être renseignés sur la demande d'examen et 9 critères devant se trouver sur les comptes-rendus. Deux tours d'audit ont ensuite été réalisés afin d'évaluer les pratiques avant et après une phase d'analyse des données et de propositions de mesures d'amélioration (mises à jour des référentiels, réalisation de réunions d'échanges...).

**Résultats :** Le premier tour d'audit a inclus 86 examens réalisés entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 30 novembre 2018, le second, 59 examens, réalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 20 mai 2019. Les patients concernés par les examens audités sont sensiblement les mêmes pour les deux tours avec une prédominance de lymphomes de Hodgkin, puis de lymphomes B diffus à grandes cellules suivis des lymphomes folliculaires. Le taux de conformité aux recommandations des indications des examens est passé de 76,7 à 88,1% ( $p=0,4$ ). Les taux de remplissage de 4 des 5 critères étudiés sur le bon de demande se sont améliorés. Concernant les 9 critères étudiés sur les comptes-rendus, les taux de remplissage se sont tous améliorés en particulier pour l'indication du score de Lugano qui est passée de 0 à 26,8% ( $p<0,001$ ).

**Conclusion :** Ce travail nous a permis d'évaluer et d'améliorer nos pratiques encadrant la réalisation des TEP-TDM dans la prise en charge des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes. La poursuite de celui-ci est nécessaire dans un objectif constant d'amélioration de la prise en charge globale des patients.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry FACON, PU-PH

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Damien HUGLO, PU-PH

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER, PU-PH

Monsieur le Docteur Erard LE BEAU DE HEMRICOURT

Madame le Docteur Helene DEMARQUETTE, PH

