



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Intelligence artificielle en tomographie par émission de positons au 18-FDG dans le diagnostic et le suivi sous traitement du lymphome B diffus à grandes cellules : étude de corrélations entre indicateurs conventionnels et nouveaux indicateurs

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2022 à 18 heures
au Pôle Formation

par Simon DUJARDIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent PASCAL

Madame le Docteur Clio BAILLET

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Alban BAILLIEZ

Avertissement

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

I.	INTRODUCTION	5
A.	Médecine nucléaire et tomographie par émission de positons	5
1)	Principes de la médecine nucléaire	5
2)	Principes de la TEP	6
3)	Le 18-fluoro-desoxyglucose	12
4)	Dosimétrie	16
5)	La quantification	17
6)	La TEP-FDG en pratique	21
B.	LYMPHOME	24
1)	Épidémiologie	24
2)	Caractéristiques histologiques	24
3)	Étiologie et facteurs de risque	24
4)	Classification	25
5)	Stadification	26
6)	Pronostic	28
7)	Traitement	29
C.	Place de la TEP FDG dans le lymphome	32
1)	Bilan d'extension initial	32
2)	Bilan intermédiaire	34
3)	Bilan de fin de traitement	37
4)	Surveillance	37
D.	Intelligence artificielle	38
1)	Bases de l'intelligence artificielle	38
2)	Limites de l'IA	40
3)	Logiciel de sélection et de segmentation automatique des lésions	40
II.	Matériel et méthodes	43
1)	Introduction et conformités réglementaires et éthiques	43
2)	Objectifs et sélections des patients	44
3)	Acquisition TEP-TDM et recueil des données	46
4)	Considérations statistiques	47
III.	RESULTATS	49
A.	Caractéristiques de la population	49
B.	Corrélations	52
C.	Comparaison des scores de Deauville et Lugano	54
1)	Comparaison au score de Deauville	54
2)	Comparaison au score de Lugano	56
D.	Courbes ROC	57
IV.	DISCUSSION	59
V.	CONCLUSION	67
VI.	RÉFÉRENCES	69
VII.	ANNEXES	77

I. INTRODUCTION

A. Médecine nucléaire et tomographie par émission de positons

1) *Principes de la médecine nucléaire*

Le principe de la médecine nucléaire est d'imager un processus physiologique ou physiopathologique en le révélant par la radioactivité. Elle est basée sur la détection in vivo de la distribution spatiale et temporelle d'un radiopharmaceutique.

Le radiopharmaceutique, aussi appelé radiotraceur se compose d'un vecteur (Figure 1) qui aura une certaine affinité pour un organe, une tumeur, ou une fonction, et d'un radionucléide (isotope) permettant le repérage de la biodistribution du vecteur grâce à la radioactivité.



Figure 1 : Le radiotraceur peut être schématisé comme tel, avec un vecteur qui aura une affinité pour une cible (organe, fonction) et un radionucléide qui permettra de le repérer

En effet, le radionucléide utilisé est instable, et tend naturellement vers un état de stabilité en se désintégrant ou en se désexcitant, tout en émettant des particules et/ou des rayonnements qui pourront être détectés.

Il existe plusieurs types de désintégration, et leurs utilisations dépendent de leurs caractéristiques physiques : les désintégrations β^+ et gamma sont utilisées en médecine nucléaire diagnostique, et les désintégrations β^- et alpha sont utilisées en médecine nucléaire thérapeutique.

De nombreux vecteurs différents sont utilisés en médecine nucléaire, ils permettent d'étudier différents processus biologiques et donc d'explorer différentes maladies ou symptômes. Pour les plus répandus, nous pouvons citer l'HDP pour l'étude du remodelage osseux en scintigraphie, le Glucose (^{18}F -FDG), ou encore la DOPA.

Un grand nombre d'isotopes radioactifs existe, mais seuls certains sont utilisables en pratique médicale. En effet, il faut qu'ils soient facilement disponibles, que leurs périodes biologique et physique soient compatibles avec une utilisation médicale, et que leur marquage soit stable. Le Fluor-18 et le Gallium-68 sont les radionucléides émetteurs β^+ les plus utilisés en tomographie par émission de positons, et le Technetium-99m et l'Iode-123 sont ceux le plus souvent utilisés en scintigraphie.

2) Principes de la TEP

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie nucléaire utilisant comme vecteur le désoxyglucose et comme radionucléide le ^{18}F .

a. L'émission du positon

Les radionucléides émetteurs de positons sont instables, ils possèdent un excès de protons au sein de leur noyau. Comme tout noyau instable, ils tendent à retourner vers un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Ce phénomène s'accompagne de l'émission d'un positon e^+ , et d'un neutrino. C'est la désintégration β^+ (Figure 2).

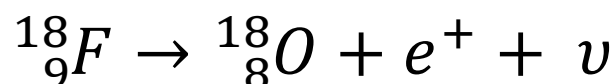


Figure 2 : Désintégration du Fluor-18 : émission d'un atome d'Oxygène-18, d'un positon et d'un neutrino

Après un parcours de quelques millimètres durant lesquels le positon perd peu à peu son énergie cinétique, il va entrer en collision avec un électron libre (e^-) du milieu, entraînant la disparition des deux particules et la création de deux photons gamma anti-colinéaires de 511 keV, c'est-à-dire émis à 180° l'un de l'autre : c'est la réaction d'annihilation (Figure 3).

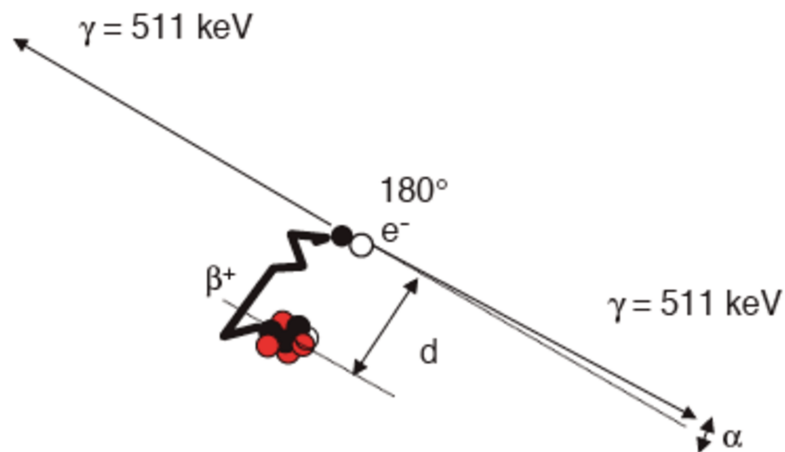


Figure 3 : Désintégration du Fluor-18 : réaction d'annihilation du positon émis, puis émission de 2 photons en coïncidence

b. La détection des photons

Les photons gamma ainsi émis sont pénétrants, ils sont donc adaptés à une détection externe par une couronne de détecteurs. Pour déterminer l'endroit où a eu lieu la réaction d'annihilation, les deux photons gamma émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence.

Si deux photons sont détectés au cours de la fenêtre de coïncidence (qui est de l'ordre de quelques nanosecondes), cela signifie qu'une annihilation (et donc une désintégration β^+) a eu lieu le long de la ligne de réponse définie par les deux détecteurs de l'anneau (figure 4).

Les photons vont interagir avec les scintillateurs du détecteur et vont être convertis en photon lumineux. Les scintillateurs les plus fréquemment utilisés en TEP sont le BGO (germanate de bismuth) et le LSO (oxyorthosilicate de lutétium). L'étape suivante est l'amplification du signal lumineux grâce aux tubes photomultiplicateurs qui vont le convertir en signal électrique.

Plus récemment, une avancée technologique a permis de s'affranchir des tubes photomultiplicateurs : c'est l'utilisation de photodétecteurs, qui sont capables de convertir directement le signal lumineux en signal numérique. Cela permet d'augmenter la sensibilité de détection des photons, et d'améliorer la résolution temporelle.

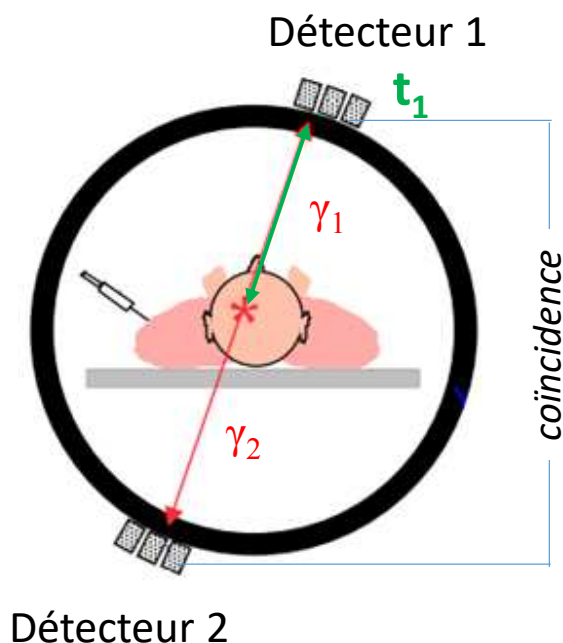


Figure 4 : Détection des coïncidences en TEP

c. Le temps de vol (TOF)

Cette technique (1) utilise la mesure de la différence du temps d'arrivée des deux photons détectés en coïncidence pour déterminer avec une certaine précision le lieu de l'annihilation le long de la ligne de réponse qui joint les deux détecteurs. Cela permet une localisation plus précise de la désintégration sur la ligne de réponse,

augmente le rapport signal sur bruit et améliore ainsi la qualité d'image. Plus la résolution temporelle des détecteurs est courte, meilleure est l'estimation de la localisation de la désintégration sur la ligne de réponse, et meilleure est la qualité de l'image obtenue (Figure 5).

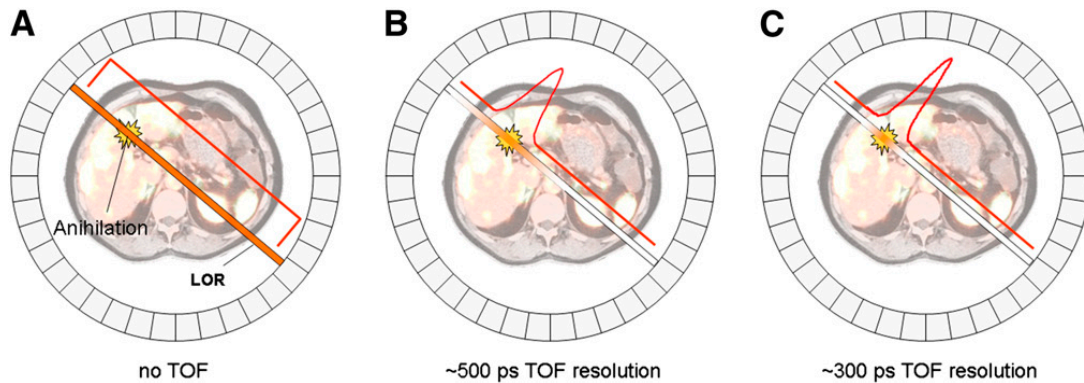


Figure 5 : Le temps de vol en TEP : l'analyse du temps de vol permettra une meilleure précision dans le repérage du lieu de la désintégration

d. La reconstruction des images

Les détections de coïncidences seront enregistrées au cours de l'examen, puis, à partir de ces données brutes, il faut reconstruire une image dans un plan de coupe donné, reflétant la distribution des désintégrations et donc du radiotracteur : c'est la reconstruction tomographique (2). Actuellement, en TEP, ce sont les méthodes statistiques itératives, de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximisation) qui sont les plus utilisées. Elles ont pour but de maximiser une fonction de vraisemblance.

e. La correction d'atténuation

Même si les photons sont pénétrants, la plupart vont interagir avec le milieu qu'ils traversent et vont perdre une part de leur énergie, voire disparaître pour certains : c'est l'atténuation.

Celle-ci dépend de plusieurs facteurs, et peut être évaluée par la formule suivante :

$N = N_0 \cdot e^{-\mu x}$ où N est le nombre de photons détectables après l'atténuation, N_0 le nombre de photons incidents, μ le coefficient linéaire d'atténuation du milieu en cm^{-1} et x l'épaisseur du milieu atténuant en cm (Figure 6).

Les valeurs de μ et de x peuvent être estimées grâce aux images de transmission obtenues par la tomodynamométrie (TDM), il est ainsi possible de réaliser une carte d'atténuation du volume exploré, et connaître l'atténuation subie par les photons pour chaque voxel traversé.

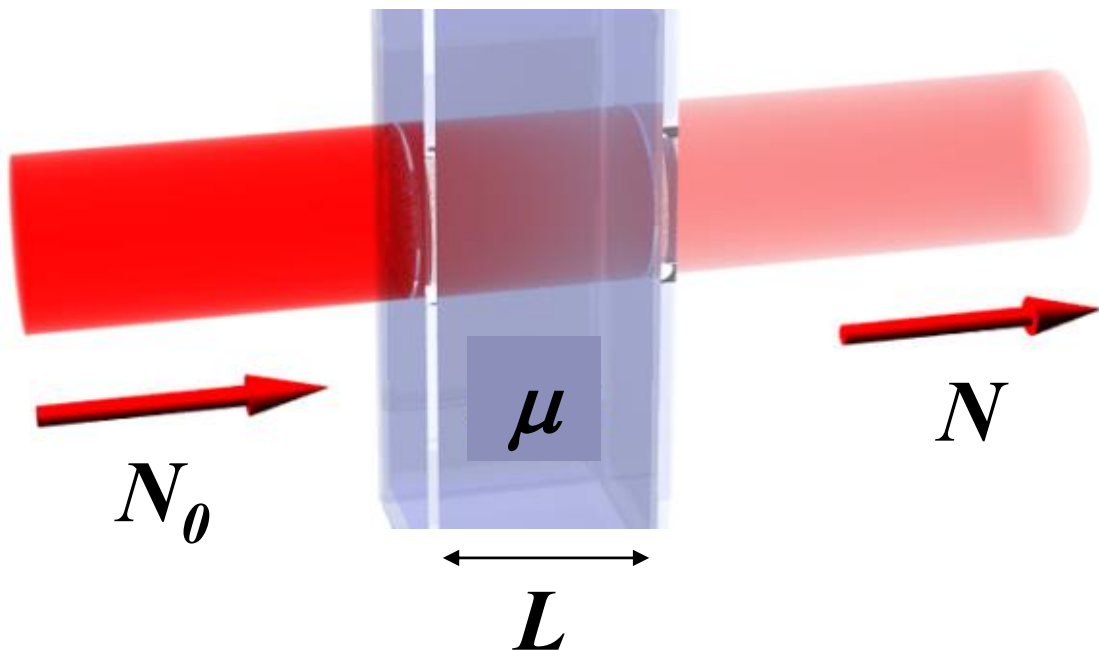


Figure 6 : L'atténuation des photons : le nombre de photons détectés (N) dépendra du flux de photons incidents (N_0), qui sera atténué en fonction de la longueur (L) et du coefficient linéaire d'atténuation (μ) du milieu.

f. La correction des coïncidences diffusées

La détection des coïncidences par la couronne de détecteurs n'est pas parfaite, en plus des coïncidences vraies, des coïncidences fortuites et des coïncidences diffusées seront détectées. Meilleures sont les résolutions en énergie et en temps du système

TEP, moins ces fausses coïncidences seront détectées, et moins elles participeront aux images reconstruites.

Il existe des méthodes de correction basées sur l'information spatiale, sur l'information en énergie, ou sur des simulations analytiques d'estimation des diffusés.

g. La normalisation

Chaque cristal scintillant a une efficacité de détection intrinsèque, ainsi chaque détecteur possède une sensibilité différente. La normalisation corrige cette non-uniformité de l'efficacité de détection et est réalisée à partir d'une procédure établie par le constructeur.

h. La fusion des images TEP et TDM

En plus de permettre la correction d'atténuation, la TDM permet la localisation anatomique des foyers de fixations. Le couplage d'une TDM à une TEP augmente ainsi la spécificité de l'examen et rend plus facile et plus précise son interprétation.

i. TEP-TDM analogique et TEP-TDM numérique

Depuis le premier modèle de TEP-TDM, la technologie a considérablement progressé, notamment avec l'arrivée d'une nouvelle génération dite « numérique ».

Comme vu précédemment, les TEP sont équipées d'une couronne de détection composée de multiples détecteurs, eux-mêmes constitués d'un cristal scintillant et de tubes photomultiplicateurs.

Les TEP numériques utilisent des diodes semi-conductrices au silicium à la place des tubes photomultiplicateurs. Ces SiPMs (Silicon Photomultipliers) sont constitués d'un réseau de petits modules photosensibles, qui fonctionnent en mode Geiger (3). Chaque fois qu'un photon frappe l'une de ces cellules, une avalanche de charges se produit, entraînant un signal discret. En raison du nombre élevé de cellules au sein du SiPM (entre 100 et 10 000), le nombre de photons de scintillation peut être compté. L'énergie du photon gamma incident peut alors être déterminée en comptant

directement le nombre de photons incidents. Le comptage de photons convertit alors directement la lumière de scintillation en signal numérique.

De plus, ces nouveaux capteurs sont moins sensibles aux variations de température et au bruit électronique.

Ce système apporte des améliorations significatives (4,5,6) :

- une résolution spatiale améliorée (cristaux plus petits),
- une sensibilité améliorée (couplage 1:1 entre scintillateurs et SiPM, moins de perte d'informations),
- une résolution temporelle améliorée, et donc un meilleur calcul du temps de vol.

Ces performances améliorées permettent de réduire les activités injectées et/ou le temps d'acquisition de l'examen, sans que cela n'impacte la qualité des images.

Ainsi, la caméra TEP-TDM numérique nouvelle génération, a surpassé la caméra TEP-TDM analogique dans chaque test de performance selon les normes publiées par la National Electrical Manufacturers Association (NEMA NU 2-2012).

3) Le 18-fluoro-desoxyglucose

a. Le glucose

Le glucose est essentiel au bon fonctionnement de la cellule, il en est la principale source d'énergie au moyen de la respiration cellulaire aérobie, en produisant de l'ATP par le cycle de Krebs.

Toutes les cellules ne consomment pas le glucose de la même manière.

Ainsi, les cellules cancéreuses puisent leur énergie essentiellement à partir du glucose, à travers la glycolyse, afin de répondre à leurs besoins en énergie, mais

également à leur besoin en acides nucléiques nécessaires à leur prolifération accrue : c'est l'effet Warburg (7,8).

De plus, la plupart des cellules cancéreuses expriment de façon accrue les transporteurs du glucose, appelés GLUT (9).

Néanmoins, la consommation accrue de glucose n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, elle se retrouve également dans les inflammations ou les infections.

De la même manière, toutes les cellules cancéreuses ne consomment pas le glucose de la même façon, et certains types ou sous-types de cancer vont être peu avides de glucose, comme les carcinomes lobulaires du sein ou les carcinomes hépatocellulaires bien différenciés. Cela va dépendre du type histologique tumoral, de l'angiogenèse péri-tumorale et à fortiori de l'oxygénation tissulaire, des éventuels réactions inflammatoires péri-tumorales etc...

b. Le 18-fluoro-desoxyglucose

Le fluoro-desoxyglucose est un analogue du glucose où le groupement hydroxyle en position 2 est remplacé par un atome de Fluor-18 (Figure 7).

Le Fluor-18 est un radioélément dont les propriétés physiques sont adaptées à une utilisation en pratique clinique. En effet, il a une demi-vie d'environ 110 minutes et la particule β^+ a un parcours moyen de l'ordre de 0,6 mm dans le corps humain.

Sa synthèse est réalisée au sein d'un cyclotron, par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18. Il est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2.

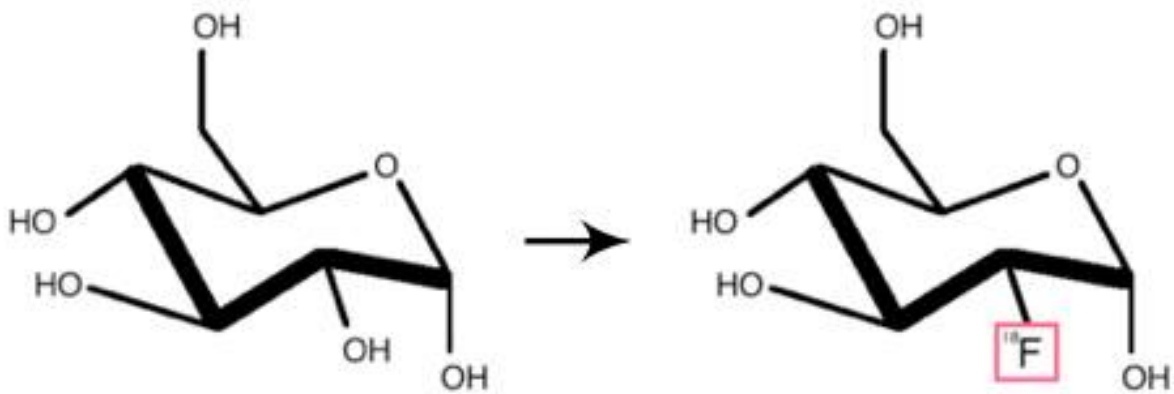


Figure 7 : Le 18-F-désoxyglucose correspond à une molécule de glucose où le groupement hydroxyle en position 2 est remplacé par un atome de Fluor-18

Dans la plupart des centres de médecine nucléaire, le 18F-FDG est livré par une firme pharmaceutique prêt à l'injection et il n'y a ni préparation ni reconstitution à effectuer.

Dans un premier temps, le 18-FDG va suivre la même voie métabolique que le glucose : il pénètre dans la cellule via un transporteur GLUT 1 ou 3, puis sert de substrat à l'hexokinase qui le phosphoryle en FDG-6-phosphate (10). Cependant, le FDG-6-P est une impasse métabolique, il ne peut plus subir les réactions métaboliques suivantes, ni re-traverser la membrane cellulaire, et va donc s'accumuler au sein de la cellule dans laquelle il a pénétré.

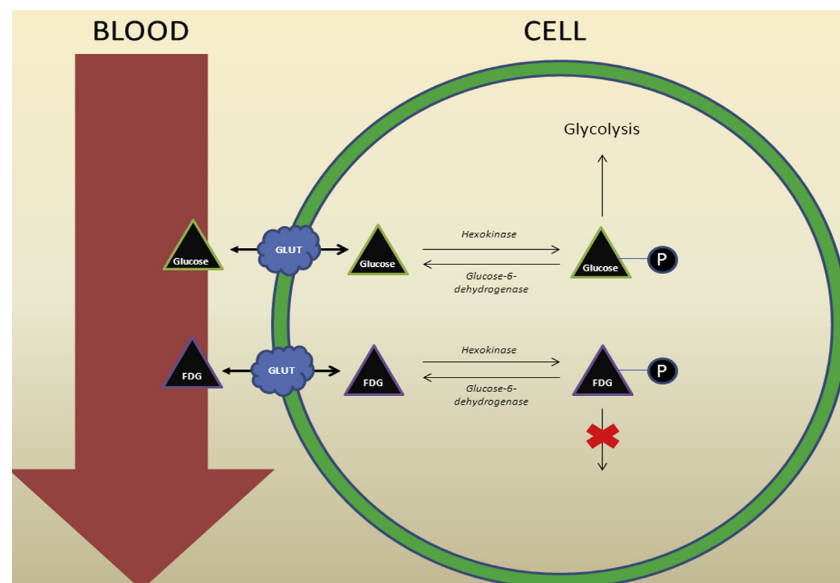


Figure 8 : Le FDG est piégé au sein du cytoplasme cellulaire

c. Distribution du 18-FDG

Comme vu précédemment, les cellules cancéreuses ont tendance à capter davantage le glucose, le 18-FDG va donc s'accumuler au sein de ces cellules néoplasiques.

Mais l'hyperfixation (ou hypermétabolisme par extension), n'est pas spécifique de la cellule cancéreuse (11).

Ainsi, les réactions inflammatoires ou infectieuses peuvent induire une augmentation de la captation du glucose, et donc du 18-FDG, au sein des cellules.

Certaines cellules consomment préférentiellement le glucose dans leur état basal, c'est le cas du cerveau par exemple. D'autres organes vont également capter le glucose de façon physiologique, c'est le cas du myocarde, du foie, de la rate, des structures lymphoïdes de la sphère ORL, des ovaires chez les femmes en âge de procréer (Figure 9).

Enfin, toutes les molécules de 18-FDG injectées ne seront pas captées par les cellules, certaines seront filtrées et éliminées par voie urinaire. En effet, contrairement au glucose, une fois filtré par le glomérule rénal, le 18-FDG n'est pas réabsorbé par le tubule, et il est éliminé dans les urines. Ainsi, les reins, les voies excrétrices urinaires et la vessie seront des organes où le 18-FDG peut s'accumuler, il ne s'agit pas de réelle hyperfixation ou d'hypermétabolisme, car il s'agira de molécule « libre ».

Ces hyperactivités physiologiques peuvent parfois limiter l'interprétation de l'examen, notamment pour l'étude de certains organes (comme le cerveau).

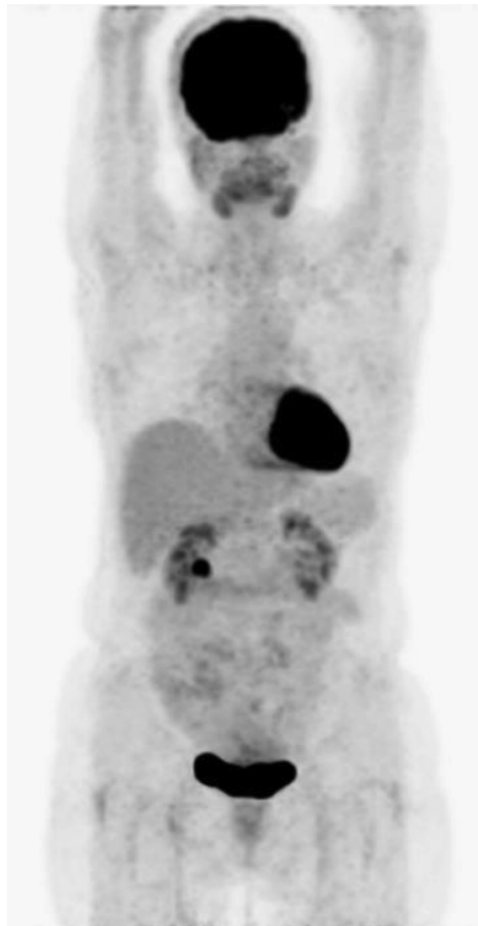


Figure 9 : Image MIP (Maximum Intensity Projection) d'un patient ayant réalisé une TEP au 18-FDG

4) Dosimétrie

Les doses reçues par le patient lors d'une TEP-TDM au 18F-FDG proviennent d'une part de la radioactivité du radiopharmaceutique injecté, et d'autre part du scanner associé.

La dose injectée de 18-FDG est de l'ordre de 2 à 2,5 MBq/kg (le niveau de référence diagnostique est de 245 MBq (12)) et la dose efficace moyenne est de 27 μ Sv/MBq.

Pour un patient standard, on obtient donc une dose d'environ 5 à 7 mSv par patient.

Pour le scanner, la dose efficace peut varier de 5 à 15 mSv selon les paramètres et la qualité de l'image choisie (simple correction d'atténuation ou qualité diagnostique pour

interprétation radiologique). La dose efficace totale de la TEP-TDM varie de 10 à 20 mSv.

A ces doses, aucun effet déterministe (dose-dépendant) n'a été observé (13).

5) *La quantification*

a. Principe de la quantification en TEP au 18-FDG

L'un des avantages de la TEP est la possibilité de réaliser des mesures semi-quantitatives permettant d'évaluer l'activité métabolique du ou des tissus cibles, en calculant la concentration du traceur radioactif dans un voxel à un temps donné (14).

En effet, comme vu précédemment, l'entrée du 18-FDG dans les cellules est directement liée à leur consommation en glucose, et, en l'absence de phosphatase, le 18-FDG reste bloqué au sein de ces cellules.

Le parcours du 18-FDG dans l'organisme peut ainsi être schématisé selon un modèle tricompartimental avec le FDG plasmatique, le FDG tissulaire et le FDG-6P tissulaire, avec les constantes de transfert suivantes (Figure 10) :

- k_1 : probabilité que le FDG passe du plasma aux cellules, il dépend donc des transporteurs membranaires du FDG, et de la vascularisation du tissu
- k_2 : correspond au chemin inverse de k_1 , c'est-à-dire la probabilité que le FDG intra-cellulaire retourne dans le compartiment vasculaire
- k_3 : probabilité que le FDG intracellulaire soit métabolisé en FDG-6P par l'hexokinase
- k_4 : probabilité que le FDG-6P soit déphosphorylé

En pratique, on considère que la constante k_4 est nulle, ainsi on peut calculer un index reflétant le métabolisme du glucose :

$$\text{Index métabolique du glucose} = \frac{\text{Glycémie}}{\text{Constance d'ajustement}} \times \frac{k_1 \times k_2}{k_2 + k_3}$$

La constance d'ajustement doit être intégrée à ce calcul car il existe une différence de transport et de phosphorylation entre le glucose et le FDG.

Le calcul de cet index nécessite un protocole d'examen complexe : mesurer la fonction d'entrée artérielle à l'aide de plusieurs prélèvements artériels, et de réaliser l'acquisition d'images dynamiques.

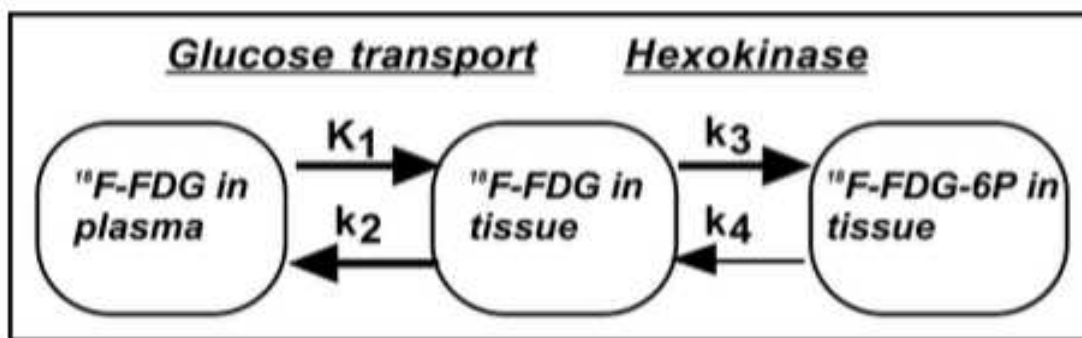


Figure 10 : Modèle de distribution du ^{18}F -FDG à 3 compartiments : le ^{18}F -FDG plasmatique, ^{18}F -FDG intra-cellulaire, et le ^{18}F -FDG phosphorylé intracellulaire

b. Le SUV

La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour Standardized Uptake Value) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du FDG en TEP (15,16).

En effet, sa mesure est plus simple que le calcul de l'index métabolique et ne nécessite qu'une acquisition statique, sans prélèvement artériel.

Il se calcule comme le rapport entre la fixation dans un tissu d'intérêt (en kBq/mL) à un instant donné et la dose injectée au patient (en kBq) rapporté à son volume (en mL) (Figure 11).

$$SUVbw = \frac{C(t) \times poids}{Activité injectée}$$

Figure 11 : Formule du calcul du SUV

Cette simplification est imparfaite, elle se base sur 4 approximations (17,18) :

- Ignorer l'évolution temporelle de la fixation du FDG dans la tumeur, et supposer qu'au moment où est réalisé l'examen, la fixation de FDG mesurée représente la quantité de FDG piégée dans la tumeur. Or, cette fixation continue d'augmenter après le délai habituel entre l'injection et l'acquisition des images (environ 1 heure).
- Supposer que la fixation de FDG mesurée correspond uniquement au FDG phosphorylé, en négligeant le FDG non métabolisé qui se trouve par exemple dans le sang irriguant la tumeur, dans les espaces intercellulaires, ou même dans les cellules.
- Supposer que tous les tissus non tumoraux consomment une quantité de FDG uniquement proportionnelle au poids du patient, ce qui n'est exact. Par exemple, la graisse consomme moins de FDG que le muscle. Ainsi, pour deux patients de même poids, le SUV sera plus élevé chez celui qui présente le plus de masse grasse, car davantage de FDG sera disponible pour la tumeur.
- Ne pas prendre en compte la variation de la glycémie, considérée comme constante. Or, il existe une compétition entre la consommation de glucose et la consommation de FDG. Si la glycémie est élevée, les fixations de FDG seront moindres.

Bien que le SUV reste corrélé à l'index métabolique, ces simplifications permettent de comprendre les limites des valeurs de SUV obtenues.

D'autres paramètres techniques influent sur la valeur du SUV, c'est le cas de la résolution spatiale et du niveau de bruit dans l'image, liés à la machine TEP et au protocole d'acquisition et de reconstruction.

Enfin, la taille de la lésion est à prendre en compte. Par effet de volume partiel, si une lésion est trop petite (taille inférieure à deux fois la résolution spatiale), son SUV sera également diminué (19) (Figure 12).

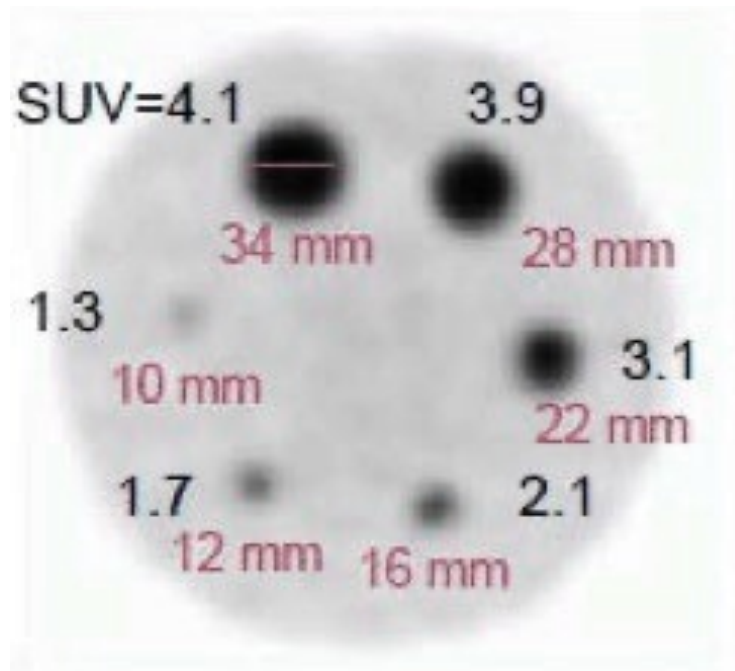


Figure 12 : Effet de volume partiel : toutes les cibles contiennent la même activité de radiotraceur. Les plus petites sont affectées par l'effet de volume partiel.

i. SUVmax

Il existe plusieurs manières de mesurer le SUV, la plus répandue et fréquemment utilisée et la mesure du SUVmax. Il correspond à la valeur du SUV dans le voxel le plus intense d'une région d'intérêt choisie. Cette mesure est restrictive car elle ne décrit le métabolisme de l'ensemble d'une lésion qu'à partir de la valeur d'un unique voxel. Cela la rend très sensible au niveau de bruit de l'image, lui-même dépendant du protocole d'acquisition et de reconstruction.

ii. SUVmean

Le SUVmean est une autre façon de mesurer l'activité métabolique d'une région d'intérêt. Sa valeur correspond à la moyenne du taux de fixation de l'ensemble des voxels de la lésion étudiée. Les principales limites de cette mesure sont que la valeur du SUVmean d'une même lésion dépend de sa méthode de segmentation, et qu'il ne prend pas en compte l'hétérogénéité de la tumeur.

c. Le volume tumoral métabolique

Le Volume Tumoral Métabolique (VTM) correspond au volume de la tumeur dont la consommation de FDG est supérieure à un certain seuil. Sa valeur dépend beaucoup de la segmentation effectuée sur les images. L'utilisation d'un seuil fixe est la plus fréquemment utilisée. Cela consiste à ne conserver et comptabiliser que les voxels dont la valeur du SUV est supérieur à un seuil bien défini (ex : 40% du SUVmax, ou bien $SUV_{max} > 2,5$) (20).

d. La glycolyse lésionnelle totale

Le GLT (Glycolyse Lésionnelle Totale) permet de combiner à la fois le volume et l'activité métabolique d'une lésion. Il correspond au produit du volume tumoral métabolique et du SUVmean ($GLT = VTM \times SUV_{mean}$). Tout comme le VTM, le GLT est dépendant de la méthode de segmentation lésionnelle.

6) *La TEP-FDG en pratique*

a. Avant l'arrivée dans le service

Lorsqu'il l'estime nécessaire, et en suivant les recommandations de bonne pratique, tout médecin peut prescrire une TEP-FDG à un patient qu'il prend en charge. Si la prescription est jugée conforme par le médecin nucléaire, le patient pourra être convoqué. Pour réaliser l'examen au décours d'un équilibre glycémique à l'état basal,

il faut respecter un jeûne de 6 heures. Le jeûne concerne tout apport glucidique, lipidique ou protidique, donc les nutriments entéraux et parentéraux, et les perfusions de sérum glucosé sont à proscrire. Seul l'ingestion d'eau, de café ou de thé (sans sucre) est autorisée. Le patient peut poursuivre son traitement habituel, même si une attention particulière sera portée chez les patients sous insulinothérapie. En pratique, l'examen est réalisable avec une glycémie maximale de 2g/L, mais cela peut se discuter au cas par cas.

b. Précautions et contre-indications

Le 18-FDG étant un analogue du glucose, il n'y a pas de risque allergique. La quantité injectée est très faible, de l'ordre du nanogramme, cela n'a donc aucune répercussion sur l'équilibre glycémique du patient (pas de risque d'hyperglycémie, même chez le patient diabétique).

Il n'existe aucune contre-indication absolue à la réalisation d'une TEP-TDM au 18F-FDG.

La grossesse, du fait des rayonnements induits par l'examen, constitue une contre-indication relative à la réalisation de l'examen. Son intérêt doit être justifié par une balance bénéfice-risque positive. La dose au fœtus est de l'ordre d'une dizaine de mSv, pour un seuil d'effet déterministe au cours du premier trimestre de grossesse (période d'organogénèse) établi à 100 mSv.

c. Prise en charge du patient

A son arrivée dans le service, le manipulateur en électroradiologie (MER) vérifie que le jeûne a été respecté et contrôle la glycémie du patient. Ensuite, le patient est installé dans un box chauffé pour éviter l'activation de la graisse brune. Un comprimé de bêta-bloquant peut lui être donné en cas d'antécédents d'activation de la graisse brune. Le MER réalise une ponction veineuse et pose une perfusion de sérum salé isotonique en attendant d'injecter le FDG.

Pendant ce temps, la dose de FDG à injecter est préparée dans la radiopharmacie. La dose est calculée en fonction du poids du patient et des performances de la machine TEP, elle est de l'ordre de 2 à 3 MBq/kg. Une fois injecté, le patient est mis en position allongée ou demi-assise, pour mettre au repos les muscles et limiter leur consommation glucidique.

d. Acquisition des images

Après un délai d'environ 60 minutes, le patient est amené à réaliser une miction pour éliminer, au moins en partie, l'activité d'accumulation au sein des voies urinaires. Puis, il s'installe sur la table d'examen qui se déplace progressivement au sein de l'anneau de détecteurs. Dans un premier temps, le scanner est réalisé en quelques secondes, puis c'est l'acquisition des images TEP qui est effectuée. Cette dernière dure entre 10 et 20 minutes selon les performances de la caméra TEP (plutôt 10 minutes sur les TEP « numériques » plus sensibles et plus proche de 20 minutes sur les autres) et le champ d'acquisition (de la tête jusqu'à mi-cuisses le plus souvent) (Figure 13).

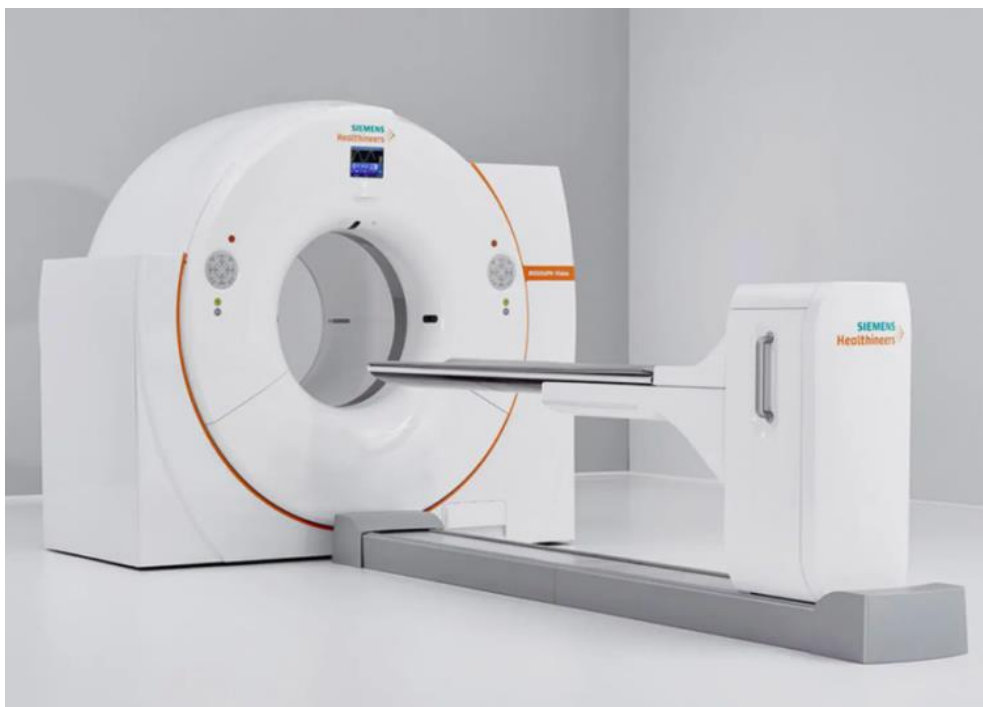


Figure 13 : Photo d'une TEP-TDM Siemens Biograph Vision

B. LYMPHOME

1) Épidémiologie

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est la tumeur maligne lymphoïde la plus fréquente chez l'adulte. Le LBDGC représente environ 31% de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH). L'incidence annuelle des LNH est estimée à 15-20 cas/100 000. L'âge médian du LBDGC se situe entre la sixième et la septième décennie, même si d'autres types de LNH agressifs se présentent à un âge médian plus bas, comme par exemple le lymphome de Burkitt et le lymphome médiastinal primaire (21).

2) Caractéristiques histologiques

Le LBDGC correspond à un groupe de tumeurs malignes lymphoïdes composées de grandes cellules avec des noyaux vésiculaires, des nucléoles proéminents, un cytoplasme basophile et un taux de prolifération généralement élevé.

3) Étiologie et facteurs de risque

Bien que la cause de la plupart des LBDGC reste inconnue, il faut distinguer les cas survenant de novo (dits primaires) de ceux représentant une progression ou une transformation (dits secondaires) d'un lymphome moins agressif (comme les leucémies lymphocytaires chroniques, les lymphomes folliculaires etc...) (22).

Il existe des facteurs prédisposants qui ont pour point commun de provoquer des altérations moléculaires et d'induire des états d'immunodéficience congénitale et acquise (23).

Plusieurs substances chimiques, telles que les pesticides et les fertilisants, et certains médicaments (comme les agents alkylants, agents anticancéreux utilisés dans le traitement de nombreux cancers) ont été suggérés comme agents étiologiques.

L'association à une radiothérapie augmente le risque d'occurrence d'un lymphome secondaire, principalement lorsque la moelle osseuse ou la rate se situent dans le champ irradié.

Des relations entre les LBDGC et certains virus ont été observées : virus de l'hépatite C (VHC), virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Epstein-Barr Virus (EBV).

Le LBDGC est fréquemment diagnostiqué dans les familles atteintes de maladies immunologiques héréditaires et chez les patients immunodéprimés iatrogènes de façon chronique en particulier après des transplantations d'organes.

4) Classification

Les LBDGC se composent d'un groupe hétérogène de tumeurs malignes, dont le dénominateur commun est la présence de grandes cellules dont les noyaux font au moins deux fois la taille d'un petit lymphocyte.

Ils surviennent le plus souvent de novo mais peuvent également être retrouvés au sein de lymphome B moins agressif actant alors leur transformation en LBDGC.

Le LBDGC peut se développer dans des sites ganglionnaires, mais il existe également des sites extra-nodaux.

L'étude du profil d'expression génique de multiples LBDGC a permis de distinguer trois sous-types (24):

- le sous-type GC pour centre germinatif (Germinatif Center), il présente une activation de la voie pro-oncogénique PI3K/Akt/mTOR
- le sous-type ABC pour cellules B activées (Activated B Cells) caractérisé par une activation constitutive de la voie nucléaire pro-oncogénique NF-kB

- un sous-type inclassable ne correspondant pas aux deux catégories précédentes.

Actuellement, c'est l'algorithme de Hans qui est le plus utilisé en pratique courante pour la classification immuno-histochimique des statuts GC et nonGC des LBDGC (Figure 14). Elle nécessite 3 marqueurs : CD10, BCL-6 et MUM-1 et permet de classer les 2 types de LBDGC aussi bien que le profil d'expression génique (25).

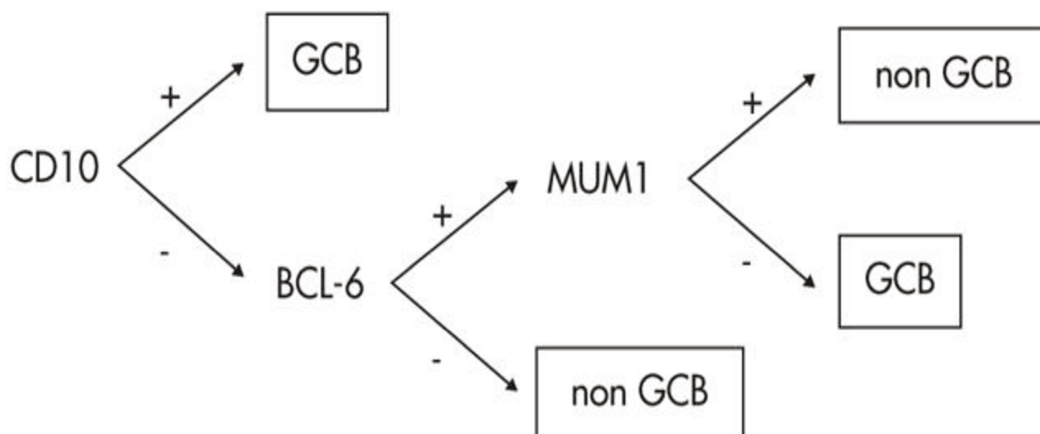


Figure 14 : Algorithme de Hans utilisé pour classer le statut GC et non GC du LBDGC à partir de l'étude de la positivité de 3 marqueurs : CD10, BCL-6 et MUM-1

La distinction est importante car le sous-type ABC a un pronostic plus péjoratif que le sous-type GC (26) mais pourrait bénéficier davantage de thérapies ciblant la voie de signalisation du récepteur du lymphocyte B (BCR) (27).

5) Stadification

Le diagnostic de LBDGC ne peut être établi sans un examen anatomopathologique obtenu après biopsie.

Le système de stadification utilisé pour le LBDGC a été proposé lors de la conférence d'Ann Arbor en 1971 (28). Il reflète le nombre de sites atteints et leur relation avec le diaphragme, ainsi que l'existence de symptômes B (fièvres >38°C pendant au moins

trois jours consécutifs, sueurs nocturnes, perte de poids corporel >10% pendant les 6 mois précédant le diagnostic) et la présence d'une maladie extra-nodale. Cette extension ganglionnaire et viscérale est recherchée morphologiquement par un scanner cervico-thoraco- abdomino-pelvien injecté ou par une tomographie par émission de positons (TEP-TDM).

Selon la probabilité et le degré de suspicion clinique, un envahissement médullaire pourra être recherché par une biopsie ostéo-médullaire et une atteinte neuro-méningée par une ponction lombaire et/ou une IRM cérébrale.

Des analyses biologiques doivent également être réalisées. Elles comprennent une numération globulaire, et une évaluation des fonctions hépatique et rénale.

La déshydrogénase lactique (LDH) est également un indicateur important de l'activité tumorale et est incluse dans l'index pronostique international (IPI) (29,30).

Une évaluation de l'état général de santé selon l'échelle ECOG est également importante pour tous les patients (31).

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique
Stade II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire
A	Absence de signes généraux
B	Sueurs nocturnes profuses, amaigrissement inexplicable de plus de 10% en moins de 6 mois, fièvre inexplicable > 38°C pendant plus de 8 jours
a	Absence de syndrome inflammatoire biologique
b	Présence d'un syndrome inflammatoire biologique
X	Syndrome Bulky (masse > 10 cm ou rapport masse/diamètre thoracique > 0.35 en radiographie)
E	Atteinte viscérale par contiguïté dans les stades I/II/III

Figure 15 : Classification d'Ann Arbor utilisée pour déterminer le stade des lymphomes

6) *Pronostic*

La présentation clinique, le comportement et le pronostic des LBDGC sont variables et dépendent de nombreux facteurs. Globalement, les LBDGC sont des tumeurs malignes agressives mais potentiellement curables.

Le taux de guérison est particulièrement élevé chez les patients dont la maladie est limitée, avec une survie sans progression (SSP) à 5 ans allant de 80 à 85 %. Les patients présentant une maladie avancée ou symptomatique ont une SSP à 5 ans d'environ 50% (23).

L'intérêt de bien évaluer le pronostic pour chaque patient est de repérer les patients les plus à risques de rechute et les patients les moins sévères, afin de discuter des bénéfices attendus d'une intensification thérapeutique ou, au contraire, d'un allègement thérapeutique.

a. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques des LBDGC peuvent être liés :

- Au patient : l'âge, l'état général (ECOG)
- A la tumeur elle-même : le stade, la charge tumorale, la fraction proliférante, l'implication extra-nodale, les indicateurs d'agressivité (le taux de LDH, les taux de bêta-2-microglobuline)
- A la stratégie thérapeutique : en effet, le taux de réponse après un traitement primaire est hautement prédictif du pronostic à court et long terme. Certains sites extra-nodaux, comme le cerveau ou les testicules, nécessitent des stratégies de traitement particulières, et les LBDGC apparus dans ces organes sont de mauvais pronostic.

b. Score pronostique

L'indice pronostique international (IPI) et l'indice pronostique international ajusté à l'âge (IPIaa) ont été développés comme modèles pour prédire les résultats sur la base

de facteurs cliniques de plus de 4000 patients. Ces modèles se sont avérés plus précis que la classification d'Ann Arbor pour prédire la survie (32). L'IPlaa, qui comprend le stade, la LDH et l'état de performance, est le plus couramment utilisé dans la pratique clinique et il est utile pour stratifier les patients âgés de moins ou de plus de 60 ans.

Facteurs pronostic	0 point	1 point		
Stade (Ann Arbor)	Stade I-II	Stade III-IV		
Taux de LDH sérique	< LSN	> LSN		
Performance Status de l'OMS	0 - 1	2 - 4		
Groupe pronostique	Score	Patients ≤ 60 ans		
		RC (%)	RFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)
Risque faible	0	92	86	83
Risque intermédiaire – faible	1	78	66	69
Risque intermédiaire – élevé	2	56	53	46
Risque élevé	3	46	58	32
Groupe pronostique	Score	Patients > 60 ans		
		RC (%)	RFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)
Risque faible	0	91	46	56
Risque intermédiaire – faible	1	71	45	44
Risque intermédiaire – élevé	2	56	41	37
Risque élevé	3	36	37	21

Figure 16 : Index Pronostique International (IPI) ajusté à l'âge et pronostic du LBDGC

7) Traitement

Le choix du traitement de première ligne pour les patients atteints de LBDGC est basé sur le score IPI individuel et l'âge. Trois grands sous-groupes de patients atteints de LBDGC doivent être considérés :

- les patients âgés (>60 ans, IPlaa = 0-3)
- les jeunes patients à faible risque (≤60 ans, IPlaa = 0-1)
- les jeunes patients à haut risque (≤60 ans, IPlaa = 2-3)

Il faut également tenir compte de l'état général du patient (Figure 17).

Groupes de risque	Traitement de 1ère ligne
Âge < 60 ans et IPIaa = 0 sans atteinte bulky	R-CHOP21 x 6
Âge < 60 ans et IPIaa = 1 ou IPIaa = 0 et atteinte bulky	R-ACVBP + consolidation séquentielle LYSA ou R-CHOP21 x 6
Âge < 60 ans et IPIaa = 2-3	R-CHOP21 x 6-8 ou R-CHOP14 x 6 + R x 2 ou R-CHOEP14 x 6 ou R-CHOP ou R-ACVBP + HDCT-ASCT
Âge 60-80 ans Patients "fit"	R-CHOP21 x 6-8 cycles (IPI = 0, 6 cycles) ou R-CHOP14 x 6 + R x 2
Âge > 80 ans sans dysfonction VG	R-miniCHOP x 6 Préphase possible, recommandée si PS >=2
Âge > 80 ans Patients "unfit or frail" ou > 60 ans avec dysfonction VG	Remplacer Doxorubicine par etoposide ou Gemcitabine ou doxorubicine liposomale R-C(X)OP21 x 6

Figure 17 : Synthèse du traitement de 1ère ligne des LBDGC d'après ESMO 2015 (33)

a. R-CHOP

Le protocole R-CHOP est l'association d'un anticorps monoclonal, le Rituximab, et de plusieurs chimiothérapies (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisone). Il a une place importante dans la prise en charge de première ligne des LBDGC (34,35).

Le Rituximab cible le CD20, un cluster de différenciation de la lignée lymphocytaire B exprimé par la majorité des LBDGC. Il se fixe donc sur la cellule B tumorale par l'intermédiaire du CD20 puis recrute des cellules du système immunitaire pour la détruire. Son mécanisme fait appartenir le Rituximab à la famille des immunothérapies (36). Son arrivée dans les protocoles de chimiothérapie a été une avancée majeure dans la prise en charge des LBDGC (37,38).

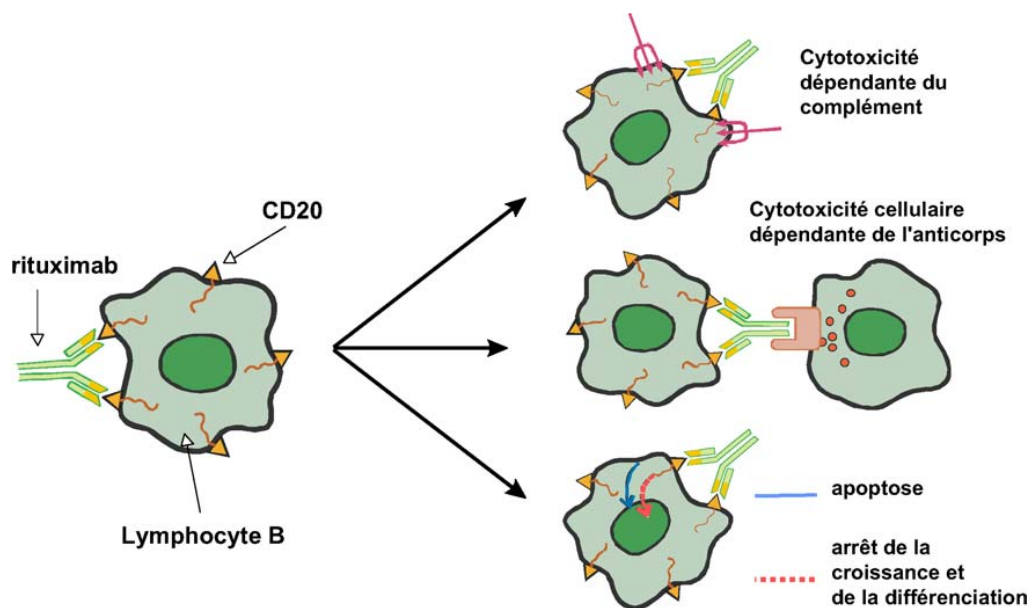


Figure 18 : Mécanisme d'action du Rituximab, un anticorps monoclonal ciblant le CD20 causant une cytotoxicité par recrutement de cellules immunitaires (39)

Le Cyclophosphamide est une molécule anti-cancéreuse de la famille des agents alkylants. Il agit en ajoutant des groupements alkyles à l'ADN, rendant ainsi sa réplication, et donc la division cellulaire, impossibles.

La Doxorubicine est une anthracycline, elle agit en s'intégrant entre les paires de bases de l'ADN et en inhibant les ADN topoisomérases de type II, empêchant les phénomènes de transcription et de réplication de l'ADN.

La Vincristine est un alcaloïde, faisant partie du groupe des poisons du fuseau mitotique, elle inhibe la polymérisation des microtubules et empêche la mitose.

La Prednisone est un glucocorticoïde qui exerce un effet anti-inflammatoire, mais également anti-cancéreux et pro-apoptotique en adjuvant des chimiothérapies citées plus haut.

b. R-ACVBP

Le protocole R-ACVBP est le 2^e protocole de chimiothérapie le plus utilisé en 1^{ère} ligne thérapeutique pour les LBDGC, notamment chez les sujets de 18 à 59 ans de score IPIaa à 1 (40,41).

Il comprend la Doxorubicine, la Cyclophosphamide, la Vindésine, la Bléomycine, et la Prednisone. On retrouve des molécules et des familles de chimiothérapies similaires à celles retrouvées dans le protocole R-CHOP.

La Vindésine appartient à la même famille de molécule anti-cancéreuse que la vincristine, elle bloque la division mitotique en métaphase.

La Bléomycine est un agent toxique pour l'ADN. Elle induit des cassures du brin d'ADN, empêchant sa transcription et sa réplication.

C. Place de la TEP FDG dans le lymphome

Les recommandations de bonnes pratiques de l'utilisation de la TEP-FDG ont été actualisées en 2019 (42–44).

1) Bilan d'extension initial

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial des lymphomes folliculaires (LF), des lymphomes de Hodgkin (LH) et des lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) et autres lymphomes avides de FDG. Elle est supérieure au scanner, néanmoins, l'IRM reste l'examen de référence pour les atteintes du système nerveux central (45). La TEP-FDG participe à la stadification de la TEP-FDG selon la classification Revised Staging System (46) (Figure 19).

Table 2. Revised Staging System for Primary Nodal Lymphomas		
Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
Limited		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
Advanced		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.
*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

Figure 19 : Stadification de l'extension des LBDGC selon la classification RSS (46)

a. Atteinte ostéomédullaire

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension ostéomédullaire des LH et des LBDGC et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) (47).

En effet, les lésions focales au sein de la moelle osseuse confirment son atteinte lymphomateuse, permettant d'éviter la réalisation d'une BOM. Il est fréquent de retrouver une activation ostéomédullaire diffuse, sans lésion focale. Cela est alors plutôt évocateur d'une hyperplasie réactionnelle et n'est pas suspect.

En revanche, pour les lymphomes indolents, la sensibilité de détection de l'atteinte ostéomédullaire pour la TEP-FDG est modérée, et il faudra réaliser la BOM.

b. Cibles à biopsier

La TEP au FDG est recommandée pour guider la biopsie en cas de signes cliniques, biologiques ou radiologiques faisant suspecter une transformation agressive d'une lymphopathie indolente (48).

2) Bilan intermédiaire

a. Recommandations

La TEP au FDG est recommandée lors de l'évaluation intermédiaire des LH et LBDGC pour identifier les patients répondeurs des patients non répondeurs (49,50).

La TEP-FDG est un marqueur de chimio-sensibilité. Des études ont montré que les patients avec une TEP rapidement négative ont une meilleure survie que les patients TEP positive.

b. Score de Deauville

Pour déterminer si une TEP intermédiaire est positive ou négative, l'échelle de Deauville, en 5 points, est utilisée (Figure 20). Elle compare la fixation de la lésion la plus intense à des régions d'intérêt médiastinale et hépatique. Un score de 1, 2 ou 3 est classé négatif, alors qu'un score 4 ou 5 est positif (51).

Score	Définition
1	Pas de fixation résiduelle
2	Fixation < BdF médiastinal
3	BdF médiastinal < fixation < BdF hépatique
4	Fixation légèrement > BdF hépatique
5	Fixation nettement > BdF hépatique

Figure 20 : Échelle de Deauville utilisé pour évaluer la réponse au traitement par TEP-FDG (BdF : Bruit de Fond)

c. Critères de Lugano

Les critères de Lugano (Tableau 1) permettent de déterminer la qualité de la réponse thérapeutique comme suit :

- réponse complète pour un score de Deauville à 1, 2 ou 3
- réponse partielle pour un score de Deauville à 4 ou 5, avec une fixation diminuée par rapport à la TEP initiale

- maladie stable pour un score de Deauville à 4 ou 5 avec une fixation inchangée
- progression de la maladie pour un score de Deauville à 4 ou 5 avec une fixation augmentée. L'apparition de nouvelle lésion cible est également un marqueur de progression.

Réponse	TEP/TDM
Complète	Score de Deauville = 1, 2 ou 3
Partielle	Score de Deauville = 4 ou 5, et diminution de la fixation
Stabilité	Score de Deauville = 4 ou 5 et fixation inchangée
Progression	Score 4, 5 avec fixation et/ou nouvelle lésion focale

Tableau 1 : Critères de Lugano

d. Impacts thérapeutiques

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique (escalade, désescalade) des LBDGC.

i. Protocole GAINED

Le protocole GAINED (Figure 21) a étudié l'impact du résultat de la TEP intermédiaire après deux cures et après quatre cures de R-CHOP +/- méthotrexate dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (52,53). Dans cette étude, le critère de réponse se basait sur le calcul du delta-SUVmax, sauf exception (SUVmax baseline < 10 et/ou SUVmax PET2/4 \geq 5), où on utilise alors l'échelle de Deauville.

Bien que le protocole thérapeutique soit plus lourd pour les patients considérés comme non répondeurs par les TEP intermédiaires, la survie sans progression et la survie globale étaient meilleures chez les patients répondeurs ayant reçu un protocole de chimiothérapie plus léger. Cette étude est relativement récente, des recommandations de stratégie thérapeutiques suivant le protocole GAINED devraient arriver très prochainement.

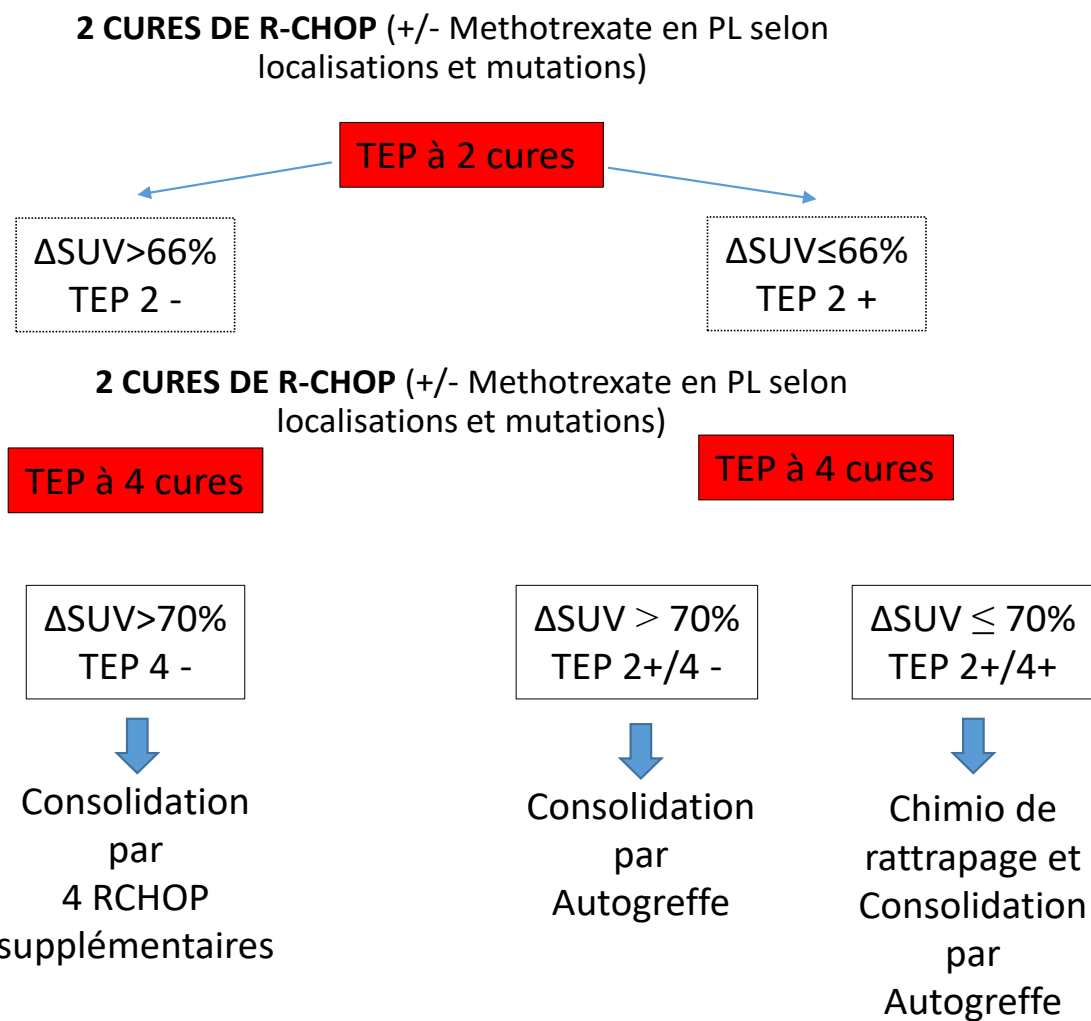


Figure 21 : Protocole thérapeutique selon GAINED –TEP-FDG et lymphomes, cours INSTN Pr Bodet-Milin et Pr Kraeber-Bodéré

ii. Etude AHL2011

En revanche, l'adaptation thérapeutique selon les résultats de la TEP est déjà recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique dans certaines formes de LH.

Plusieurs études ont mené avant de valider cette recommandation.

L'étude AHL2011 de phase III (54,55) a comparé l'approche classique de traitement du lymphome de Hodgkin (6 cycles de BEACOPP) à une stratégie de traitement guidée par la TEP après 2 cycles de BEACOPP, les patients ayant une TEP négative recevant un traitement moins intense par 4 cycles d'ABVD (Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine). Le traitement était tiré au sort entre le schéma classique et

le traitement guidé par la TEP. Cette étude a montré que le traitement moins intense chez les patients répondeurs précoces permettait un contrôle équivalent de la maladie et une moindre toxicité. Dans cette étude, l'échelle de Deauville a été légèrement modifiée. Le seuil de positivité de la TEP était précis, et valait 140% de la valeur du SUVmax dans une région d'intérêt hépatique.

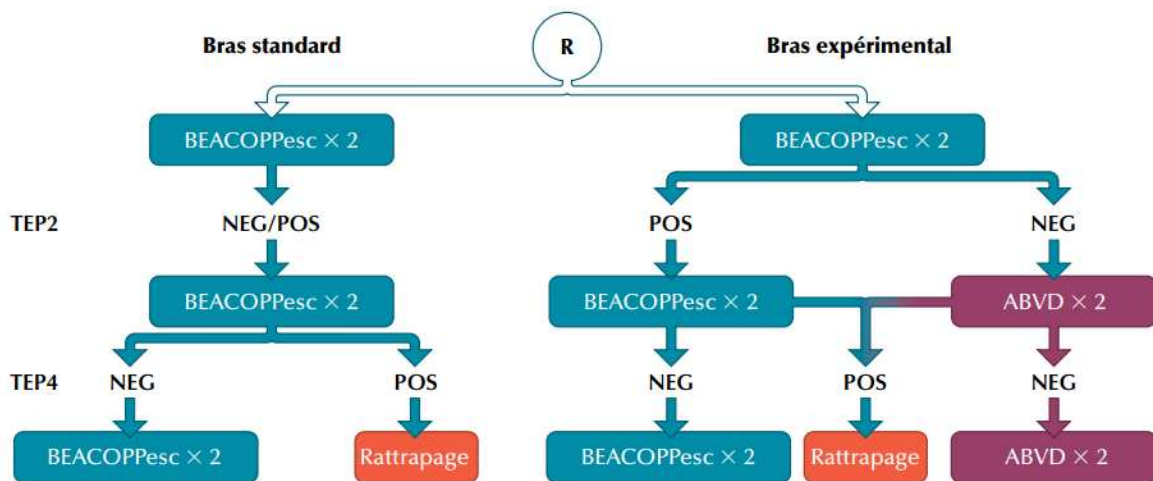


Figure 22 : Protocole thérapeutique de l'étude AHL 2011 - TEP-FDG et lymphomes, cours INSTN Pr Bodet-Milin et Pr Kraeber-Bodéré

3) Bilan de fin de traitement

La TEP au FDG est 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 (44).

Les études qui ont montré que la TEP de fin de traitement avait une très bonne valeur prédictive ont été faites avec le score de Deauville = 3 pour seuil.

4) Surveillance

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée dans le suivi post-thérapeutique systématique, quel que soit le type de lymphome.

Elle peut néanmoins être proposée lorsqu'une rechute est suspectée à l'examen clinique (44).

D. Intelligence artificielle

1) Bases de l'intelligence artificielle

a. Quelques définitions

L'IA peut se définir comme l'ensemble des théories et des techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine.

Le machine learning (apprentissage automatique) est le type d'IA qui procure la capacité d'apprendre depuis des données sans avoir été explicitement programmé.

Le Deep learning (apprentissage profond) est un sous- type du machine learning qui repose sur des réseaux de neurones artificiels organisés en de multiples couches pour apprendre avec un haut niveau d'abstraction.

Le concept d'intelligence artificielle date des années 50 avec John McCarthy, professeur à Stanford qui pose les bases de la réflexion sur l'IA à Dorthmouth.

Dans la même décennie, Alan Turing conceptualise le principe du test de Turing : une machine pourrait être considérée comme réellement intelligente si elle est capable de soutenir une conversation avec un humain sans être démasquée par celui-ci (56).

Dans un premier temps, le développement de l'IA a été ralenti par les capacités limitées de stockage et de calcul informatique et l'absence de larges bases de données.

Aujourd'hui, l'augmentation des capacités de calcul grâce à l'utilisation de cartes graphiques (GPU pour Graphical Processing Unit) de plus en plus performantes, au développement et l'accès à de larges bases de données (big data, cloud computing), et au développement d'algorithmes permettant le traitement de ces larges bases de données, l'IA est en plein essor (57).

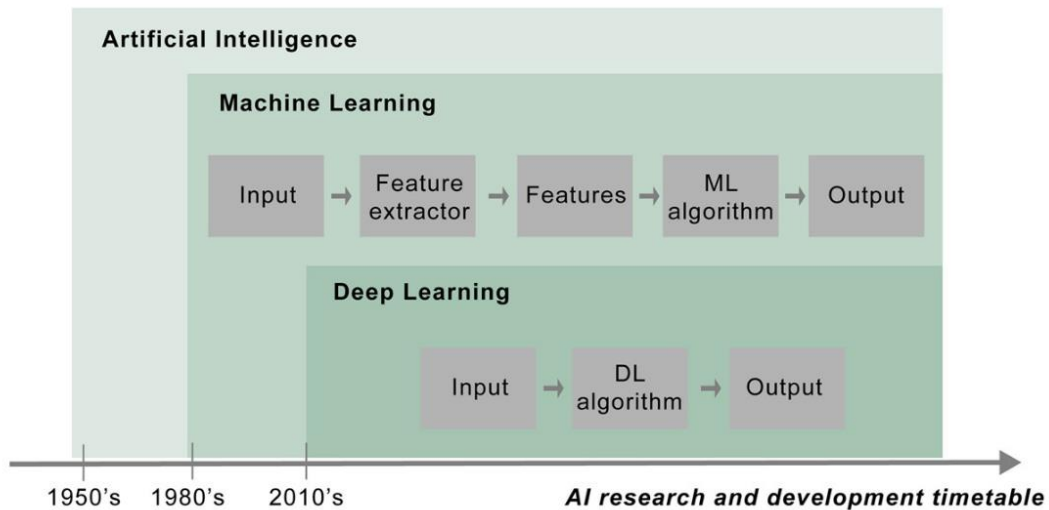


Figure 23 : Évolution de l'intelligence artificielle

b. Réseaux de neurones convolutifs (CNN)

Le réseau de neurone convolutif est un principe basé sur le fonctionnement du cortex oculaire chez l'animal et a été l'objet du prix Nobel de physiologie en 1981.

Il consiste à traiter l'image avant de l'analyser via l'utilisation de différents filtres qui vont réduire le nombre de neurones nécessaires en réalisant une abstraction de l'image.

Ce système s'applique bien à l'analyse d'imagerie médicale, que ce soit en médecine nucléaire, en radiologie, en histologie etc...

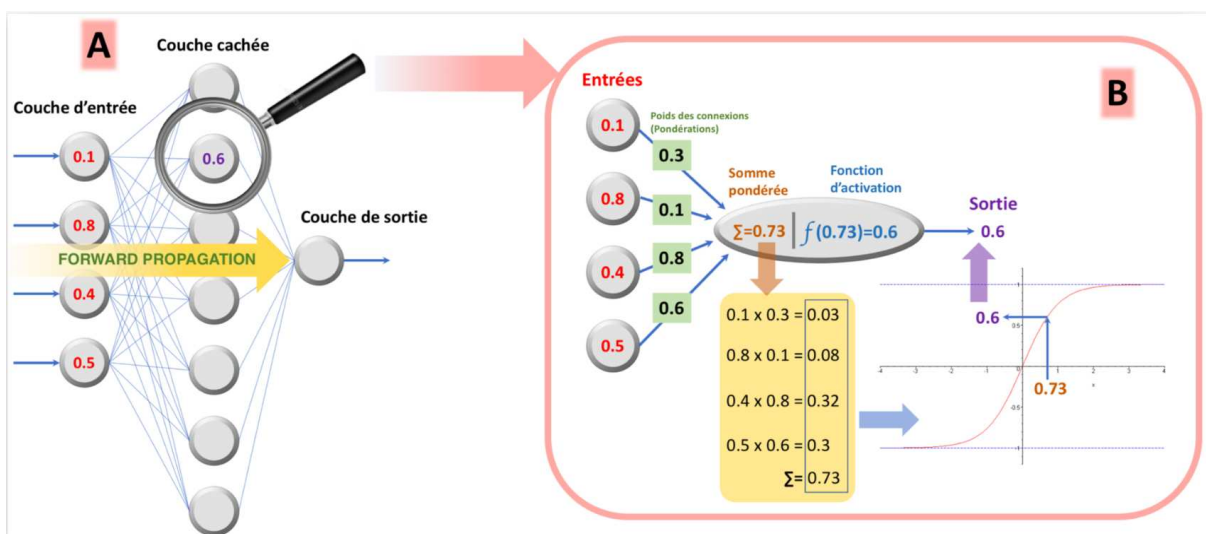


Figure 24 : Schéma d'un réseau de neurones convolutifs (58)

2) Limites de l'IA

La plupart des réseaux de neurones fonctionnent comme une boîte noire. C'est un frein majeur à l'application de l'IA en routine clinique. L'explicabilité et l'inférence de modèles à partir des prises de décisions de réseaux de neurone représentent un pan entier de la recherche en IA.

3) Logiciel de sélection et de segmentation automatique des lésions

Depuis juillet 2021, Siemens Healthineers a développé un nouvel outil de traitement des données TEP permettant une sélection et une segmentation automatique des lésions par un réseau de convolution neuronal (CNN) utilisant l'intelligence artificielle (IA). Cela permet d'obtenir le VTM et le GLT en routine sur des consoles de traitement clinique (59,60).

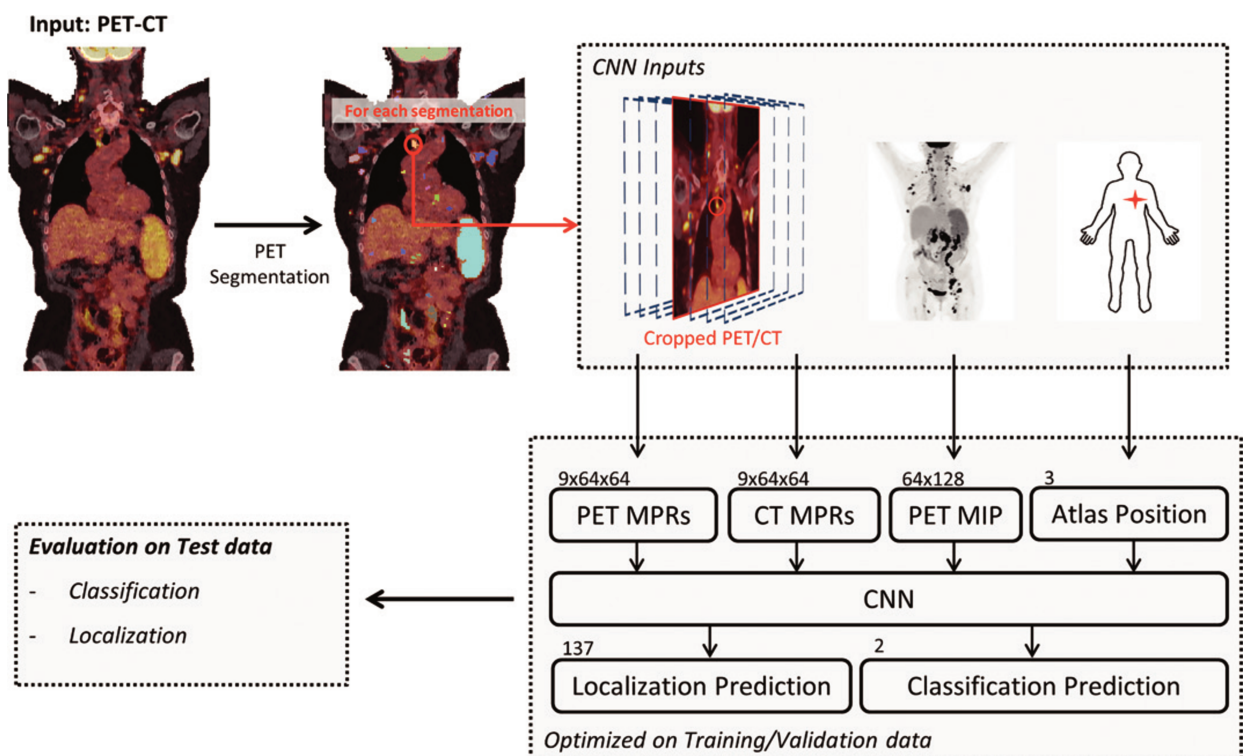


Figure 25 : Schéma du réseau de neurones convolutifs (CNN) développé pour la détection, la localisation et la classification automatisée de foyers hypermétaboliques (59)

Les étapes de calcul du TMTV et du TLG sont les suivantes (Figure 23) :

- étape 1 : sélection des volumes d'intérêt : les foyers hypermétaboliques dont le SUVmax est supérieur au seuil de référence sont sélectionnés. Le seuil choisi pour notre étude est le seuil PERCIST Foie ($1,5 * SUV_{mean} + 2DS$) (61). Les régions dont le volume est inférieur à 0,5 mL sont exclues, afin de s'affranchir de l'effet de volume partiel et ne pas saturer les ressources informatiques du serveur, qui restent limitées.
- étape 2 : comparaison des régions sélectionnées à la base de données des fixations « normales » : les régions dont l'activité métabolique dépasse notre seuil sont sélectionnées puis séparées automatiquement en lésions exclues, en rouge (pour les fixations détectées considérées comme physiologiques : cœur, cerveau, élimination urinaire et digestive), et incluses, en vert (pour les fixations considérées comme pathologiques).

Un balayage rapide de l'examen par l'observateur est réalisé afin de vérifier l'exactitude des sélections automatiques et les corriger éventuellement.
- étape 3 : les volumes retenus comme pathologiques, en bleu, sont segmentés automatiquement à 41% de leur SUVmax, afin d'être reproductibles (62,63). La somme des volumes des lésions retenues constitue le VTM (en cm^3).

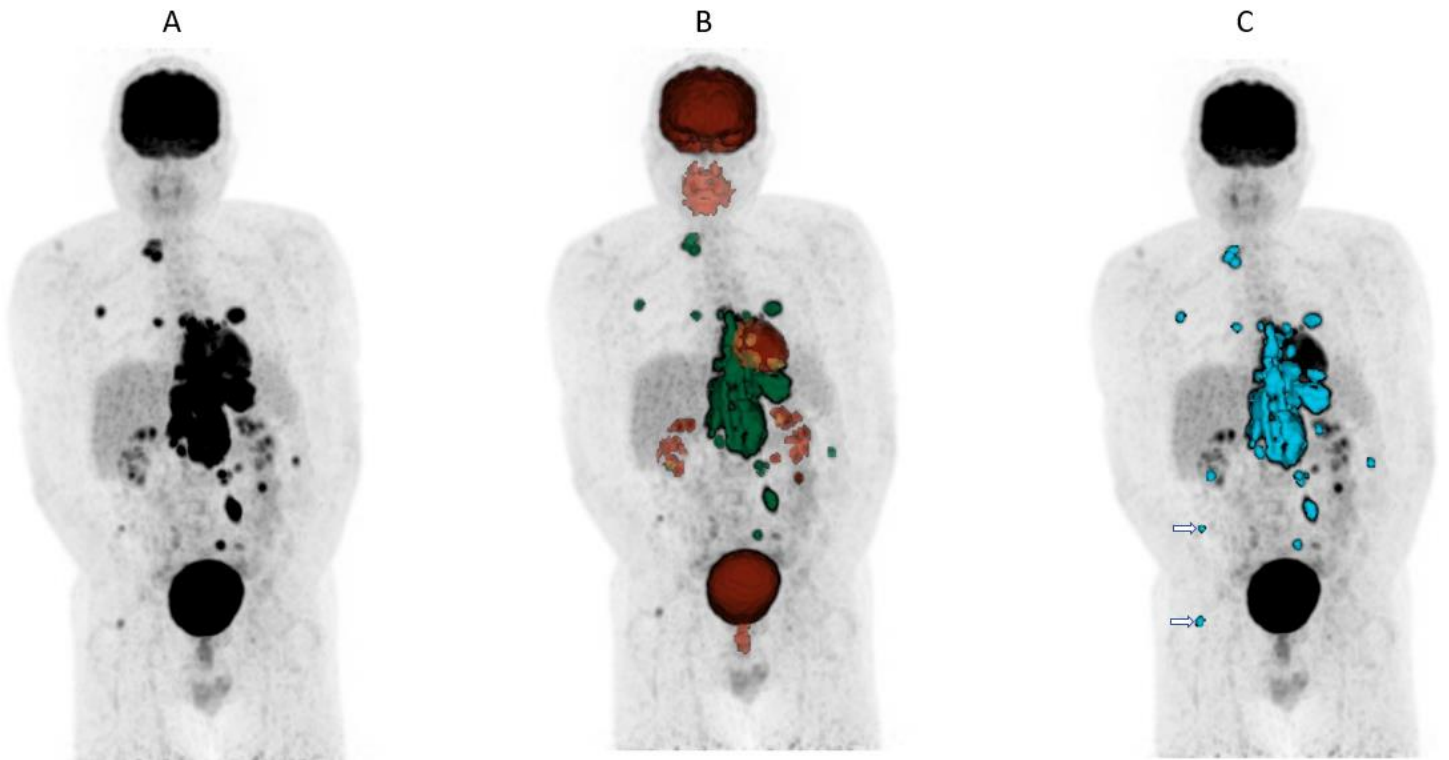


Figure 26 : Détection, classification et segmentation des lésions hypermétaboliques chez un patient pris en charge pour un LBDGC. Image A : MIP au diagnostic d'un patient atteint d'un LBDGC. Image B : le logiciel a détecté les foyers hypermétaboliques et les a classés en physiologique (en rouge) et en pathologique (en vert). Image C : après intervention et vérification du médecin, les lésions pathologiques sont retenues (en bleu).

II. Matériel et méthodes

1) Introduction et conformités réglementaires et éthiques

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique menée au Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL).

a. Conformité éthique

Ce projet est conforme aux principes de l'éthique de la recherche que sont le respect de la personne, la bienfaisance et la justice.

Il a été réalisé dans le contexte d'une amélioration de la prise en charge des patients.

Ce projet a été validé par le Comité Interne d'Éthique de la Recherche (CIER) du GHICL (Annexe 1).

b. Conformité juridique

Ce projet de recherche sur des données déjà collectées, lors du soin / de recherches antérieures (réutilisation de données) correspond à un traitement de données ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine selon la Loi Jardé, elle est donc qualifiée de « hors loi Jardé » ou recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) au sens de la Loi (loi n° 2012-300 du 5 mars 2012, modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 et le décret n° 2017-884 du 9 mai 2017).

Son fondement juridique est l'exercice d'une mission d'intérêt public dont est investi le GHICL en sa qualité de responsable de traitement. Ce traitement de données de santé est autorisé car il est nécessaire à des fins de recherche scientifique.

c. Conformité CNIL

En France, la réglementation est précise concernant l'utilisation des données personnelles de santé.

D'après la CNIL, ce projet de recherche RNIPH répond à la définition d'une étude « interne », car elle est menée :

- à partir de données recueillies dans le cadre du suivi (thérapeutique ou médical) individuel des patients ;
- par les personnels assurant ce suivi ;
- pour leur usage exclusif.

Elle n'est donc pas soumise au chapitre IX de la loi Informatique et Libertés, et aucune formalité n'est requise. Par ailleurs, conformément à l'article 30 du RGPD, cette étude est inscrite au registre des activités de traitement du GHICL.

2) Objectifs et sélections des patients

a. Objectif principal

L'objectif principal est d'étudier le lien entre l'évolution des valeurs de VTM et GLT (mesurées par l'outil d'IA), l'évolution du SUVmax, le score de Deauville et la classification de Lugano (indicateurs actuels) au diagnostic, après le deuxième cycle (C2) quand cela était possible, et après le quatrième cycle (C4) d'immuno-chimiothérapie au sein d'une population de patients atteints de LBDGC.

b. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont multiples, mais restent en lien avec l'objectif principal :

- Décrire l'évolution des valeurs de VTM et GLT entre le diagnostic et C4.
- Chez les patients avec un score de Deauville = 4 ou 5, évaluer la corrélation entre l'évolution du SUV max et l'évolution des valeurs de VTM et GLT entre le diagnostic et C4.
- Déterminer des seuils optimaux pour discriminer la réponse au traitement

c. Critère de jugement principal :

- Coefficients de corrélations entre les évolutions du VTM et du SUVmax entre le diagnostic et C4 d'une part, et entre le GLT et le SUVmax entre le diagnostic et C4 d'autre part

- Lien entre les évolutions du VTM et du GLT entre le diagnostic et C4, et le score de Deauville à C4

d. Critères de jugement secondaires :

- Évolution moyenne du VTM et GLT entre le diagnostic et C4.
- Coefficients de corrélation entre l'évolution du SUV max et l'évolution des valeurs de VTM et GLT entre le diagnostic et C4.
- Coefficients de corrélation entre les valeurs de LDH et les valeurs de VTM et GLT au diagnostic, puis à C4.
- Coefficients de corrélation entre les évolutions de LDH et les évolutions de VTM et GLT entre le diagnostic et C4.

e. Critères d'inclusion

Pour cette étude, nous avons d'inclure une population de patients :

- Majeurs
- Présentant un diagnostic établi de lymphome B diffus à grandes cellules
- Pris en charge dans le service d'onco-hématologie de l'hôpital St Vincent de Paul
- Dont la TEP FDG au diagnostic a été réalisée entre septembre 2019 et décembre 2021

f. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients :

- Qui ne remplissaient pas la totalité des critères d'inclusion
- Qui présentaient un autre diagnostic de lymphome, notamment les lymphomes folliculaires ou les lymphomes Grey Zone
- Qui s'étaient opposés à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche

g. Sélection des patients

Une sélection des patients éligibles a été réalisée à l'aide d'une requête du Département d'information Médicale (DIM) du GHICL, selon les critères d'inclusion.

3) Acquisition TEP-TDM et recueil des données

a. Acquisition des images

La majorité des patients (35 sur 54) ont réalisé la totalité de leurs examens (TEP initiale, et TEP de réévaluation), sur la TEP-TDM Biograph Vision 450 de type « numérique » (Siemens Healthineers) du service Humanitep de l'hôpital Saint-Philibert (6).

Les autres patients ont réalisé leurs examens dans des centres de médecine nucléaire différents, sur un parc TEP plus hétérogène.

b. Caractéristiques des patients

Le sexe et l'âge au diagnostic ont été recueilli pour chaque patients inclus.

Le type de chimiothérapie reçue a également été recueilli.

c. Données de la TEP-TDM

Les variables recueillies concernant les modalités de réalisation des examens TEP-TDM initiales et de réévaluation étaient :

- La glycémie à jeun au moment de l'injection de FDG
- Le délai entre l'injection de FDG et le début de l'acquisition des images TEP
- La dose injectée de FDG, en MBq.

d. Données biologiques

Les variables hématologiques (NFS comprenant taux d'hémoglobine, leucocytes totaux et plaquettes) ont été recueillies au diagnostic, puis aux différentes réévaluations.

e. Résultat de la TEP-TDM

Pour tous les examens TEP-FDG réalisés, les variables quantitatives et qualitatives suivantes ont été recueillies :

- La valeur du SUVmax
- Le volume métabolique total VTM
- La Glycolyse Lésionnelle Totale GLT
- La valeur du seuil de SUV pour la détection semi-automatique des lésions lymphomateuses par l'outil d'intelligence artificielle.

Pour les TEP-TDM de réévaluation après 2 cures (lorsqu'elles ont été réalisées) et après 4 cures, les variables suivantes ont été recueillies :

- Les SUV médiastinaux et hépatiques de référence
- Le score de Deauville
- Le score de Lugano
- Les calculs des deltaSUVmax, deltaVTM et deltaGLT

4) Considérations statistiques

Une analyse descriptive des données a tout d'abord été réalisée : les moyennes, écarts-types, médianes et intervalles interquartiles ont été calculés pour les données quantitatives ; les effectifs et fréquences pour les variables qualitatives.

Les corrélations 2 à 2 entre les paramètres classiques et obtenus par IA ont été évaluées par le coefficient de corrélation de Spearman (ρ) (64), les données n'étant pas normales, et leurs intervalles de confiance à 95%. La corrélation est jugée très bonne si la valeur absolue du coefficient ρ est supérieur à 0,8 strictement ; bonne si ρ est compris entre 0,61 et 0,8 ; modérée si ρ est compris entre 0,6 et 0,41 ; mauvaise sinon.

Également, les delta GLT, VTM, et SUVmax ont été comparés entre les modalités des scores de Deauville, puis de Lugano : tout d'abord graphiquement par les boîtes à moustaches, puis numériquement par le test de Kruskal-Wallis (65), les données n'étant pas normales. Des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon (66) ont ensuite été appliqués pour révéler les couples différant significativement ; les p-valeurs issues de ces tests sont corrigées par la technique de Holm.

Les seuils optimaux de delta GLT, VTM, et SUVmax pour discriminer la réponse au traitement (Lugano = 1,2 vs 3,4) ont été déterminés d'après les courbes ROC. Les sensibilités et spécificités ont été calculées pour ces seuils, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% par bootstrap.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.0.5) par la cellule biostatistiques de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Il s'agit donc d'une étude rétrospective monocentrique descriptive sur données.

81 patients distincts ont été identifiés par la DIM à partir de la requête suivante : diagnostic principal de lymphome B diffus à grandes cellules, hospitalisé au moins une fois à Saint-Philibert entre septembre 2019 et décembre 2021.

Sur ces 81 patients, ont été exclus :

- 8 patients car l'indication ne correspondait pas à un lymphome B diffus à grandes cellules (6 lymphomes folliculaires, 1 lymphome Grey Zone et 1 lymphome d'histologie non déterminé)
- 7 patients car ni la TEP initiale ni la TEP de réévaluation n'étaient disponibles. Ces patients ont pu être suivis dans d'autres centres de médecine nucléaire que celui de Saint-Philibert.
- 4 patients dont on ne disposait pas de la TEP initiale, qui a pu être réalisée dans un autre centre et qui n'a pas été importée dans le Pacs du GHICL.
- 6 patients n'avaient pas de TEP de réévaluation, soit parce qu'ils ont été suivis dans un autre centre, soit parce qu'ils ne l'ont pas réalisées
- Enfin, 2 patients ont été exclus car le diagnostic initial de lymphome B diffus à grandes cellules était antérieur à la période d'inclusion

Au total, 54 patients ont été inclus dans l'étude (Tableau 2).

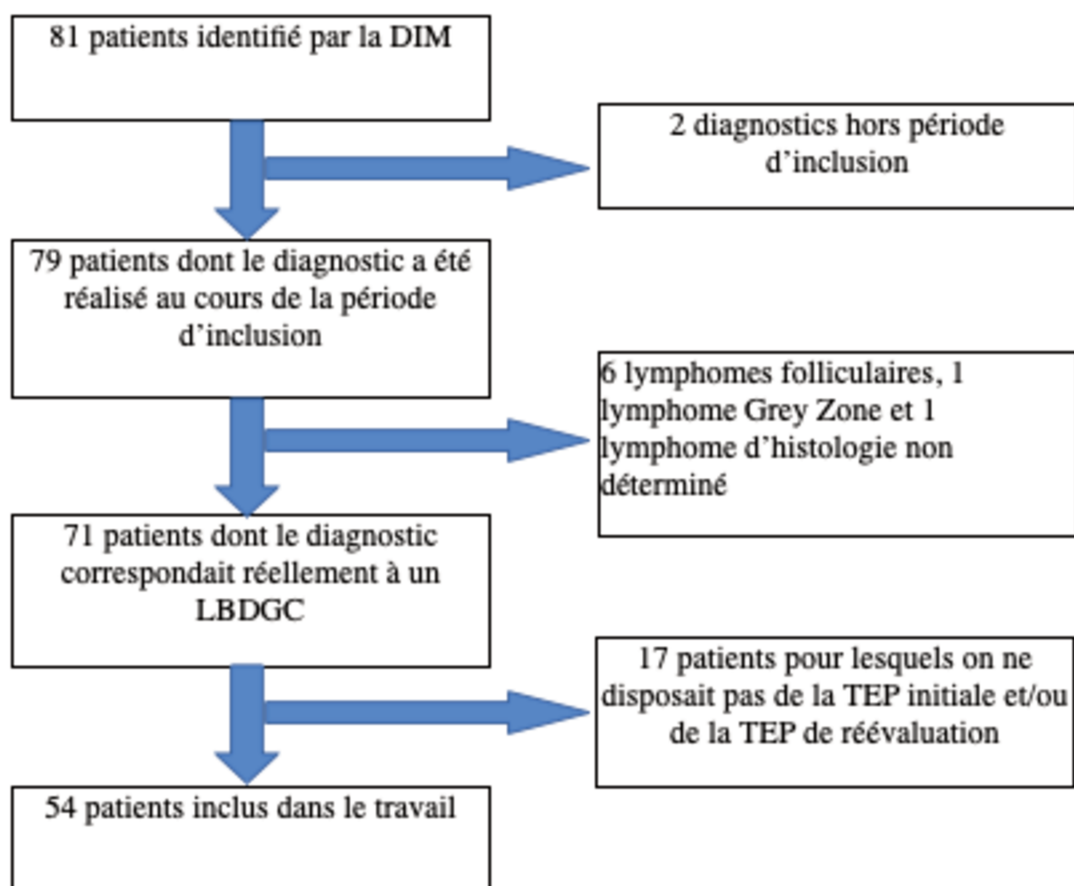


Tableau 2 : Diagramme de flux

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 68,6 ans.

Il existe une prédominance masculine dans la population, avec 34 hommes (soit 63%) et 20 femmes (Tableau 3).

	Moyenne +/- écart-type	Médiane [Q1-Q3]	Min - Max
Age	68.6 +/- 13.3	70 [62.2 ; 75.8]	23 - 95
Diagnostic (n = 54)			
Dose injectée	151.9 +/- 35.6	151.3 [126.3 ; 167.9]	90 - 237.3
Glycémie	1 +/- 0.1	1 [0.9 ; 1]	0.7 - 1.4
Seuil SUV de détection	3.6 +/- 0.8	3.6 [3.1 ; 4.2]	2 - 5.6
SUVmax	25.1 +/- 10.3	24.8 [15.9 ; 33.6]	9.6 - 46.3
VTM	241.9 +/- 355.4	116.2 [50.8 ; 284.8]	1.4 - 1546.9
GLT	2953.7 +/- 4413.2	1329.4 [395.9 ; 2922.5]	2.4 - 18046

C2 (n = 20)			
Dose injectée	153.7 +/- 43.5	146.1 [122.9 ; 176.7]	95 - 266.6
Glycémie	1.1 +/- 0.3	1 [0.9 ; 1.1]	0.8 - 2.3
Seuil SUV de détection	4 +/- 0.7	4 [3.5 ; 4.3]	3.2 - 5.4
VTM	6.7 +/- 12.6	0 [0 ; 6]	0 - 42.4
Delta VTM	95.6 +/- 8.9	100 [94.4 ; 100]	65.3 - 100
GLT	54 +/- 129.1	0 [0 ; 25.3]	0 - 462.8
Delta GLT	96.9 +/- 7.5	100 [97.9 ; 100]	71.6 - 100
SUVmax	6.8 +/- 8.1	4.2 [2.7 ; 6.8]	0 - 32.2
Delta SUVmax	70.7 +/- 34.4	79.9 [70.7 ; 86]	-52.9 - 100
Deauville	3.5 +/- 1.3	3.5 [2.8 ; 5]	1 - 5
Lugano	1.6 +/- 0.8	1.5 [1 ; 2]	1 - 4
Délai TEP (mois)	1.7 +/- 0.6	1.6 [1.3 ; 1.8]	0.9 - 3.3
C4 (n = 50)			
Dose injectée	145.4 +/- 45	142.9 [118.2 ; 156.8]	87.4 - 374.2
Glycémie	1.1 +/- 0.3	1 [0.9 ; 1.1]	0.7 - 2
ROI hépatique	3.3 +/- 0.6	3.3 [2.9 ; 3.6]	2 - 4.8
ROI médiastin	2.4 +/- 0.6	2.2 [2 ; 2.6]	1.1 - 4.6
Seuil SUV de détection	4 +/- 0.6	4 [3.6 ; 4.3]	2.5 - 5.2
VTM	9.4 +/- 29.7	0 [0 ; 1.4]	0 - 140.3
Delta VTM	90.6 +/- 32.4	100 [99.5 ; 100]	-50.1 - 100
GLT	85.6 +/- 320.2	0 [0 ; 7.6]	0 - 1633.4
Delta GLT	90.6 +/- 35.1	100 [99.8 ; 100]	-75.6 - 100
SUVmax	6 +/- 6.7	3.8 [2.4 ; 7.1]	0 - 27.7
Delta SUVmax	74 +/- 27.7	84.6 [69.4 ; 89.2]	-20.8 - 100
Deauville	3.5 +/- 1.3	3.5 [3 ; 5]	1 - 5
Lugano	1.7 +/- 0.8	1.5 [1 ; 2]	1 - 4
Délai TEP (mois)	3.1 +/- 0.7	3 [2.6 ; 3.3]	1.3 - 4.7

Tableau 3 : Description des données quantitatives

B. Corrélations

Variable 1	Variable 2	Cure	N	Coefficient de Spearman (IC95%)
Delta VTM	Delta SUVmax	TEP2	20	0.65 (0.34 ; 0.84)
Delta VTM	Delta SUVmax	TEP4	50	0.73 (0.57 ; 0.84)
Delta VTM	Deauville	TEP2	20	-0.69 (-0.84 ; -0.45)
Delta VTM	Deauville	TEP4	50	-0.76 (-0.83 ; -0.63)
Delta VTM	Lugano	TEP2	20	-0.73 (-0.91 ; -0.45)
Delta VTM	Lugano	TEP4	50	-0.76 (-0.87 ; -0.62)
Delta GLT	Delta SUVmax	TEP2	20	0.65 (0.32 ; 0.84)
Delta GLT	Delta SUVmax	TEP4	50	0.74 (0.58 ; 0.85)
Delta GLT	Deauville	TEP2	20	-0.7 (-0.86 ; -0.43)
Delta GLT	Deauville	TEP4	50	-0.76 (-0.84 ; -0.64)
Delta GLT	Lugano	TEP2	20	-0.74 (-0.92 ; -0.47)
Delta GLT	Lugano	TEP4	50	-0.77 (-0.88 ; -0.61)

Tableau 4 : Corrélations 2 à 2 des variables et coefficient de Spearman

L'ensemble des coefficients de Spearman ont des valeurs absolues comprises entre 0,61 et 0,8, ce qui correspond à des bonnes corrélations (Tableau 4).

Les corrélations sont négatives pour le score de Deauville et la classification de Lugano, cela signifie que plus ces scores sont élevés, plus les delta VTM et GLT sont faibles.

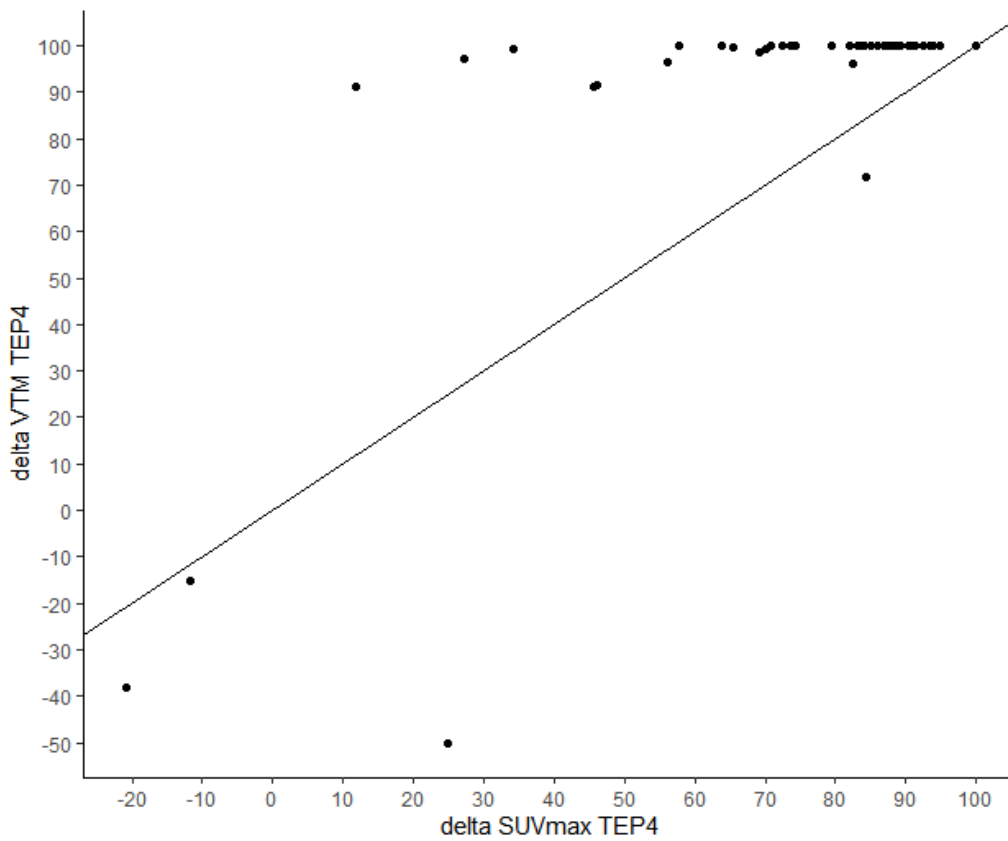


Figure 27 : Corrélation delta VTM et delta SUVmax lors de la réévaluation à C4

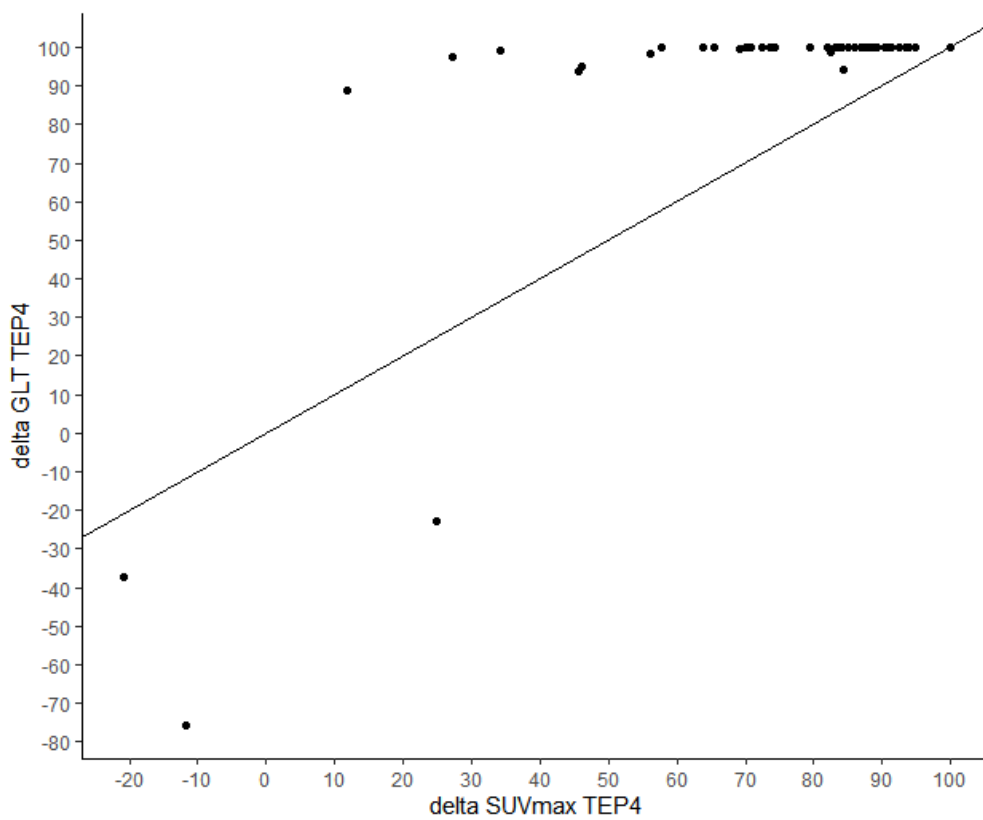


Figure 28 : Corrélation entre delta GLUT et delta SUVmax lors de la réévaluation à C4

Même si les coefficients de corrélation sont bons entre delta VTM et delta SUVmax, et delta GLT et delta SUVmax, on constate tout de même une forte concentration de valeurs à 100% pour les delta VTM et delta GLT (68% des valeurs dans les 2 cas) (Figure 28 et 29).

Lorsqu'on isole les patients en progression après 4 cures, c'est-à-dire les patients pour lesquels on retrouve un score de Deauville ≥ 4 , nous retrouvons à nouveau de bonnes corrélations puisque les coefficients de Spearman sont une nouvelle fois compris entre 0,61 et 0,8 (Tableau 5).

Variable 1	Variable 2	Cure	N	Coefficient de Spearman (IC95%)
Delta VTM	Delta SUVmax	TEP4	25	0.7 (0.36 ; 0.91)
Delta GLT	Delta SUVmax	TEP4	25	0.76 (0.44 ; 0.93)

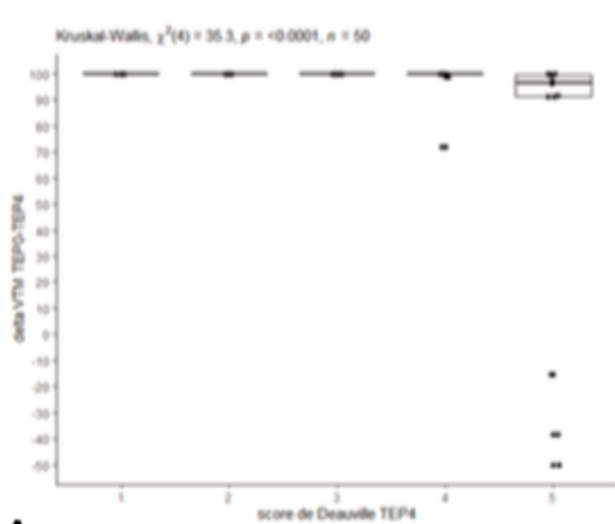
Tableau 5 : Corrélations 2 à 2 chez les patients avec un score de Deauville à C4 ≥ 4

C. Comparaison des scores de Deauville et Lugano

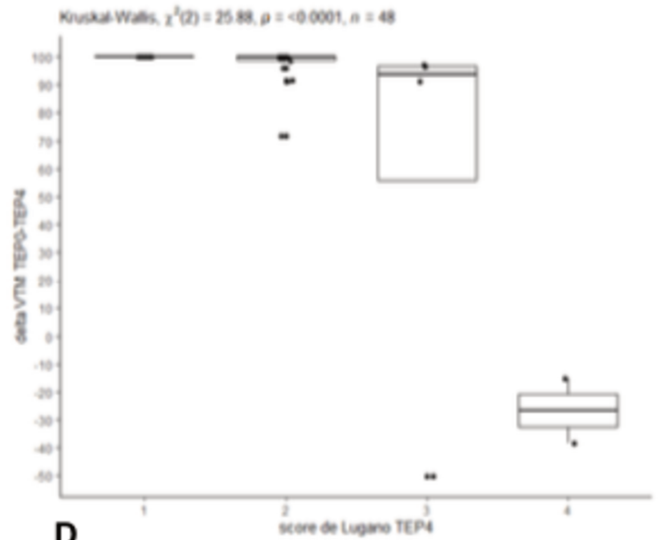
Pour le score de Deauville et la classification de Lugano, une autre approche est de les considérer comme facteurs, et comparer les delta VTM et GLT médians entre les modalités de ces facteurs.

1) Comparaison au score de Deauville

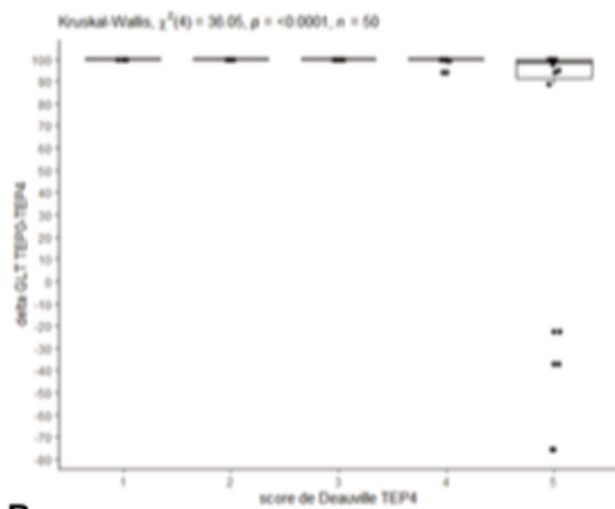
Chez tous les patients qui ont un score de Deauville égal à 1, 2 ou 3, les valeurs de delta VTM et de delta GLT valent 100% (Figure 29A et 29B). La p-valeur au test de Kruskal-Wallis est <0.0001 : au moins un groupe diffère des autres ; d'après l'analyse visuelle, il s'agit du score = 5 pour lequel les delta VTM sont inférieurs aux autres scores.



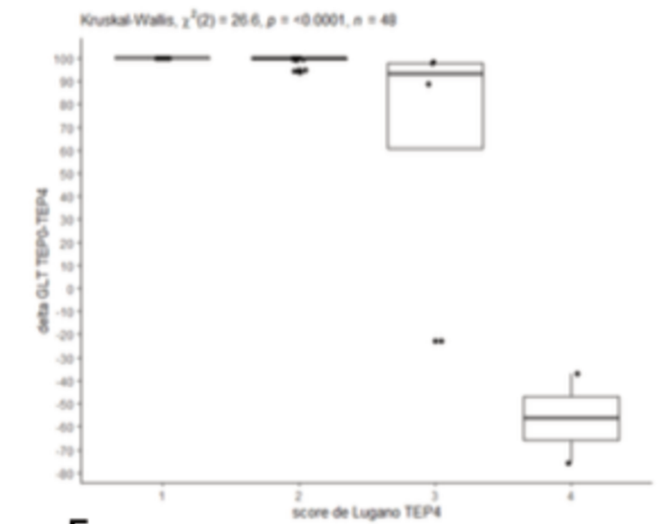
A



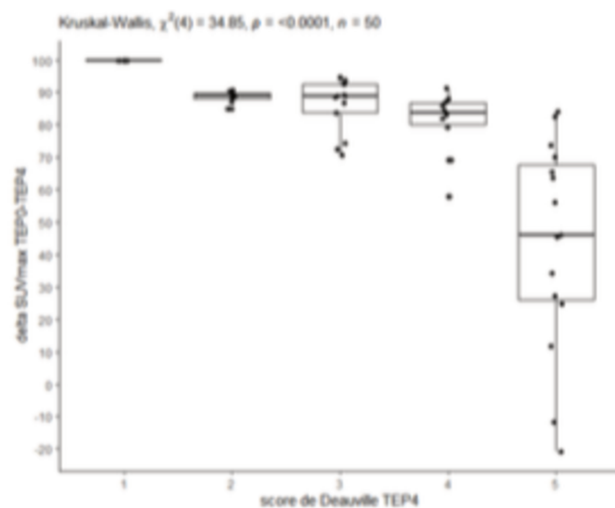
D



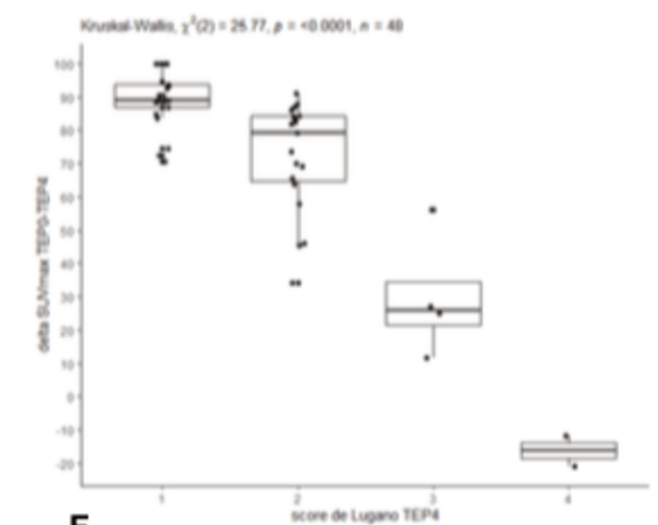
B



E



C



F

Figure 29 : Comparaison entre scores de Deauville et delta VTM (A), delta GLT (B) et delta SUVmax (C). Comparaison entre scores de Lugano et delta VTM (D), delta GLT (E) et delta SUVmax (F)

Lorsqu'on compare le score de Deauville avec le delta SUVmax, on observe une plus grande variabilité des valeurs de delta SUVmax ; c'est particulièrement le cas pour le score = 5 pour lequel le delta SUVmax varie entre -20.8% et 84.2% (Figure 29C).

Nous avons réalisé des comparaisons 2 à 2 pour mettre en évidence les couples différents : il s'agit de score = 1 vs 2 ($p=0.017$), 1 vs 3 ($p=0.009$), 1 vs 4 ($p=0.011$), 1 vs 5 ($p=0.008$), 2 vs 5 ($p=0.0001$), 3 vs 5 ($p<0.0001$), 4 vs 5 ($p=0.003$).

2) Comparaison au score de Lugano

La même approche que pour le score de Deauville est appliquée. En C4, seuls 2 patients ont un score de Lugano = 4, ainsi, les tests de Kruskal-Wallis présentés ci-dessous compareront uniquement les scores de Lugano de 1 à 3 ($n=48$).

Les résultats sont globalement les mêmes que lors de la comparaison avec le score de Deauville : le test de Kruskal-Wallis est significatif lorsqu'on compare le score de Lugano avec le delta VTM et avec le delta GLT. Les comparaisons 2 à 2 pour les scores de Lugano compris entre 1 et 3 révèlent que l'ensemble des couples présentent des différences significatives ($p = 0.0001$ pour 1 vs 2 ; $p < 0.0001$ pour 1 vs 3 ; $p = 0.017$ pour 2 vs 3 dans la comparaison avec le delta VTM, et $p = 0.0001$ pour 1 vs 2 ; $p < 0.0001$ pour 1 vs 3 ; $p = 0.008$ pour 2 vs 3 dans la comparaison avec le delta GLT) (Figure 29D et 29E).

Cela est également observé dans la comparaison avec le delta SUVmax (Figure 29F), avec une significativité pour les scores 1 vs 2 ($p < 0.0001$), pour les scores 1 vs 3 ($p = 0.003$) et pour les scores 2 versus 3 ($p = 0.003$).

D. Courbes ROC

Enfin, nous avons tenté de déterminer, malgré le faible effectif de la population, les performances diagnostiques et les seuils optimaux permettant de discriminer la réponse au traitement.

Pour cela, nous avons créé 2 groupes :

- les patients considérés répondeurs avec un score de Lugano au TEP4 = 1 ou 2 (soit 44 patients)
- les patients considérés non répondeurs, avec un score de Lugano au TEP4 = 3 ou 4 (soit 6 patients)

Nous recherchons alors les seuils qui maximisent la sensibilité et spécificité de delta VTM, GLT, et SUVmax, et qui permettraient de discriminer le mieux la réponse au traitement. Nous présentons dans le tableau ci-dessous les aires sous les courbes ROC (AUC), sensibilité (Se), spécificité (Sp), et leurs intervalles de confiance à 95% calculés par bootstrap (Tableau 6).

Delta TEP4	Seuil optimal	AUC	Se (IC95%)	Sp (IC95%)
VTM	97.97	0.966	90.9% (81.8% ; 97.7%)	100% (100% ; 100%)
GLT	98.65	0.977	93.2% (84.1% ; 100%)	100% (100% ; 100%)
SUVmax	56.92	0.989	93.2% (84.1% ; 100%)	100% (100% ; 100%)

Tableau 6 : Seuils optimaux et performances diagnostiques associées

IV. DISCUSSION

Au cours des dernières années, de nouveaux facteurs pronostiques ont été décrits pour le LBDGC, principalement sur la base des progrès de la biologie moléculaire et des logiciels d'analyse d'images associés à la TEP-TDM au FDG (67,68). Le VTM est une mesure tridimensionnelle qui estime l'étendue de la maladie mieux que les marqueurs biologiques. L'intérêt pronostique du VTM initial a été démontré dans les tumeurs solides (69,70), et dans de nombreuses hémopathies malignes, telles que le lymphome de Hodgkin (71), le lymphome T (72) et le LBDGC (73–75).

Jusqu'à aujourd'hui, la principale difficulté de l'utilisation quotidienne du VTM est la complexité potentielle et le temps requis chez les patients présentant une charge tumorale élevée (grand nombre de cibles) (76–78).

L'arrivée des outils d'IA permet de s'affranchir de cette difficulté, et la mesure du VTM peut être envisagée dans la pratique courante (79–83).

M. Karimdjee, dans un article en cours de publication a en effet démontré que le logiciel d'intelligence artificielle de détection de lésions de Siemens® sur Syngo.Via® est un outil automatisé, fiable et reproductible dans l'obtention des VTM et GLT en routine clinique. Son utilisation permet un gain de temps allant jusqu'à 6 minutes par traitement.

Bien que plusieurs études aient déjà montré l'intérêt de mesurer le VTM comme facteur pronostique initial, il n'existe, à notre connaissance, aucune étude qui a évalué l'évolution du VTM mesuré par un logiciel d'intelligence artificielle dans le LBDGC après prise en charge thérapeutique.

Notre travail semble montrer que l'évolution du VTM après plusieurs cures de chimiothérapie est corrélée avec les scores de réévaluation validés et utilisés

actuellement, et qu'elle pourrait être une aide au classement des patients dans certains cas.

Après 4 cures de chimiothérapie, les 25 patients (soit 50% de la population) qui avaient un score de Deauville ≤ 3 avaient un delta VTM et un delta GLT égal à 100%.

Leur utilisation permet donc de classer de la même façon que le score de Deauville les patients répondeurs à la chimiothérapie.

En revanche, pour les scores de Deauville 4 et 5, les valeurs du delta VTM sont plus hétérogènes et semblent se répartir en 2 groupes : le premier présentant des valeurs supérieures à 90%, le deuxième avec des valeurs inférieures à 80%. L'analyse du delta VTM dans un premier temps, puis du delta GLT pourrait peut-être permettre d'identifier des patients bon répondeurs malgré un SUVmax résiduel supérieur au bruit de fond hépatique.

Nous avons identifié quatre cas de figures différents :

- Dans certains cas, la variation du VTM est cohérente avec le score de Deauville et vient l'appuyer. C'est le cas pour le patient 13, qui a été réévalué après 4 cures de R-CHOP, et qui a été classé Deauville 5 car même si le SUVmax diminuait avec une valeur de 26,6 g/mL contre 35,4 g/mL en pré-thérapeutique, les valeurs de VTM et de GLT augmentaient respectivement de 38 % et 37 % (Figure 30).

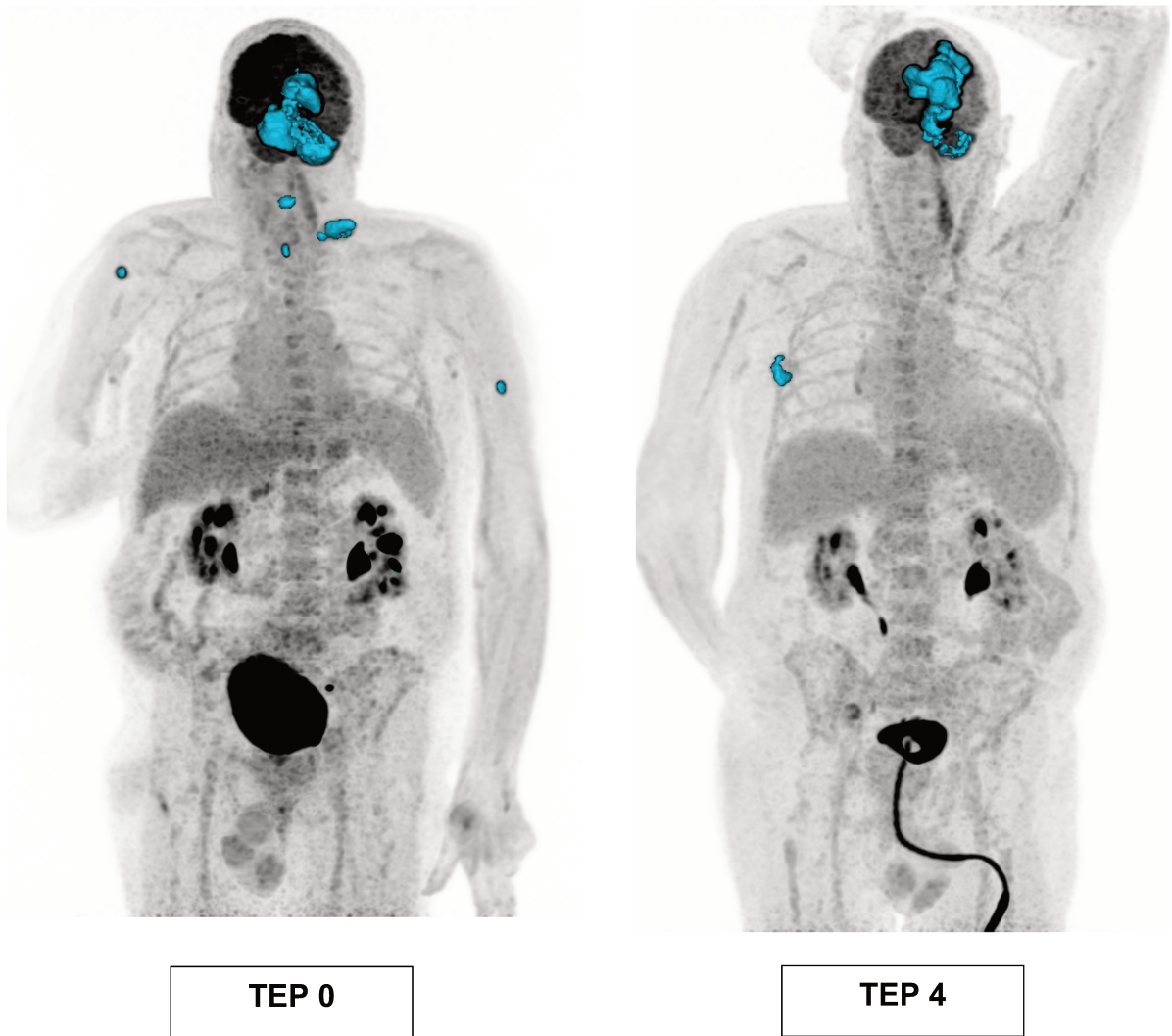


Figure 30 : Images MIP avant et après 4 cures de chimiothérapie du patient 13. En bleu, les lésions retenues par le logiciel d'IA et validées par le médecin. L'examen après chimiothérapie était classé Deauville 5 et les valeurs de VTM et TLG progressaient toutes deux

- De façon symétrique, les résultats concordaient pour la patiente 45. Dès la réévaluation après 2 cures, le score de Deauville à 2 et les delta VTM et GLT à 100%, supérieurs au seuil optimal déterminé par les courbes ROC, étaient cohérents. Cela a été confirmé à la réévaluation après 4 cures (Figure 31).

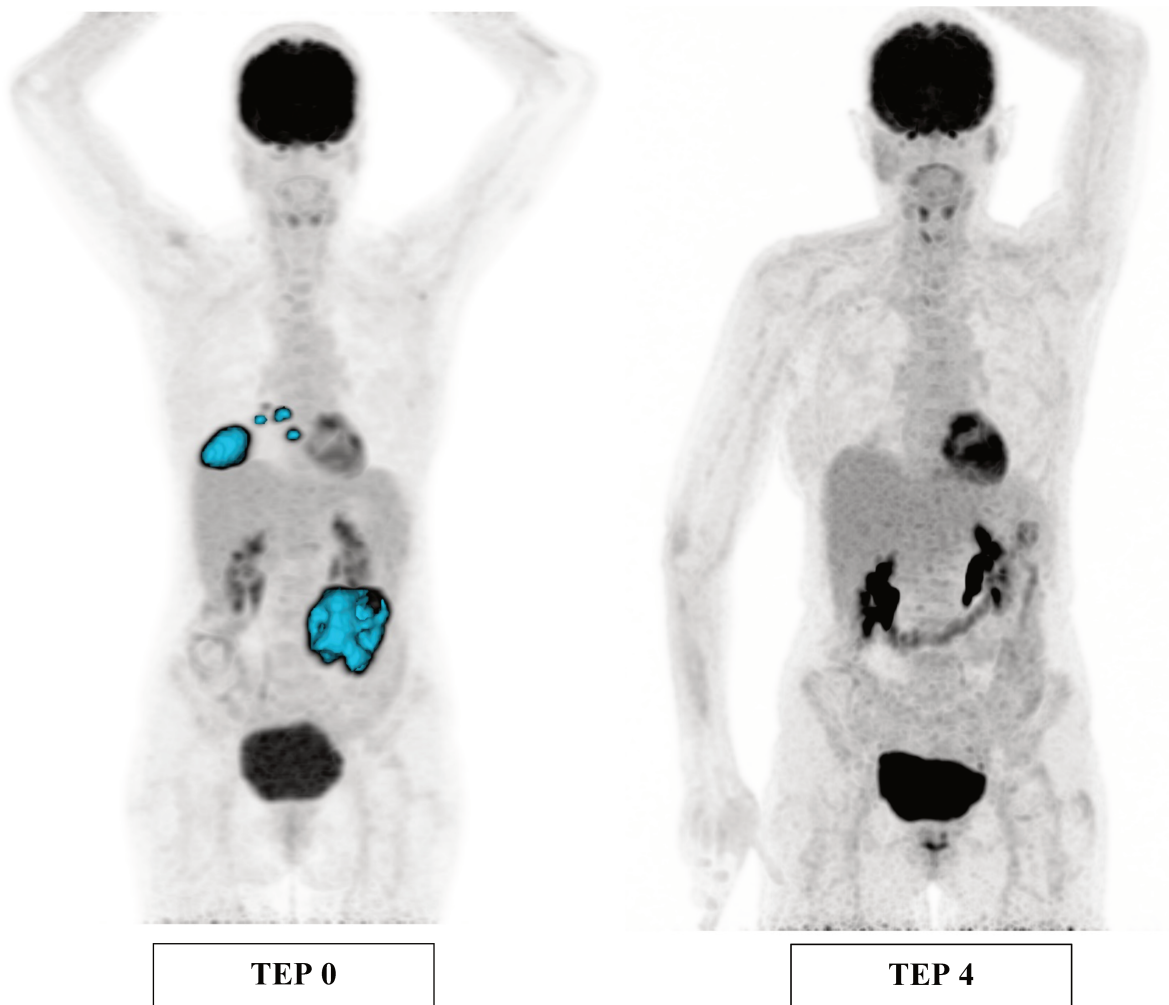


Figure 31 : Images MIP avant et après 4 cures de chimiothérapie du patient 45. L'examen après chimiothérapie ne retrouve pas de lésion résiduelle dont la fixation serait supérieure au bruit de fond hépatique, il est classé Deauville 2. Le logiciel d'IA ne détecte aucune lésion également.

- En revanche, les résultats de certains patients apparaissent discordants, et il est intéressant de se pencher sur certains d'entre eux. Par exemple, le patient 21, qui a été classé Deauville 4, et donc répondeur insuffisant, en raison d'un SUVmax résiduel à 5 g/mL (pour un SUV hépatique de référence à 3,2), avec un delta SUVmax à 69%, avait d'excellentes valeurs de delta VTM et de deltaGLT (98 et 99%). Pour ce patient, ces valeurs étaient très proches des seuils optimaux (respectivement 97,97% et. 98,65%).

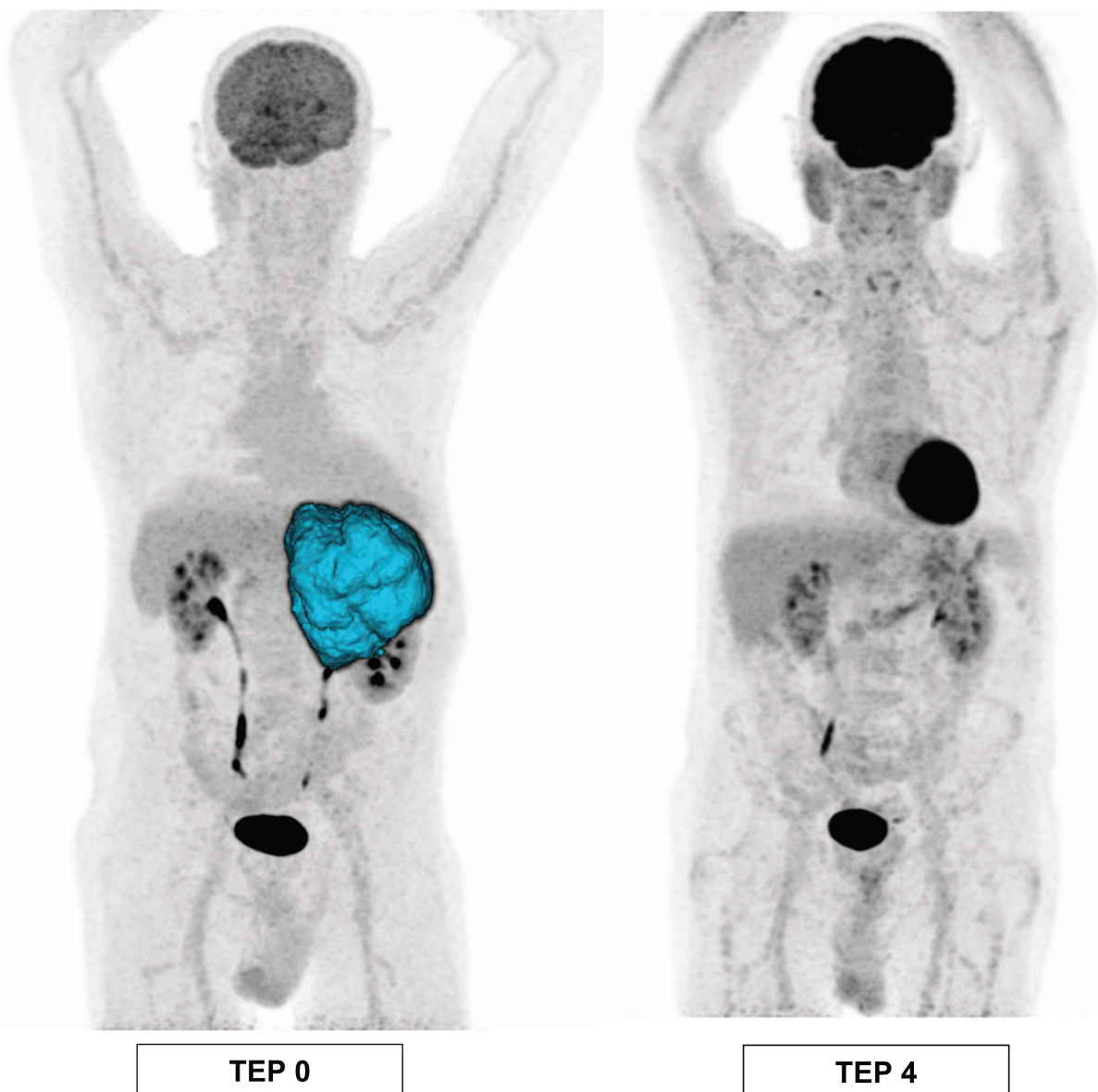


Figure 32 : Images MIP avant et après 4 cures de chimiothérapie du patient 21. L'examen après chimiothérapie retrouve des lésions résiduelles dont la fixation est légèrement supérieure au bruit de fond hépatique classant l'examen Deauville 4. Pourtant, aucune lésion n'a été détectée par l'IA.

- Le patient 6 a été classé Deauville 4 après 2 cures de R-CHOP en raison d'une activité résiduelle à 7,4 g/mL (pour un bruit de fond hépatique mesuré à 4,3 mg/mL). Le delta SUVmax était alors à 70%. Pourtant, le logiciel d'IA ne détectait aucune lésion. Cela s'explique par le fait que la lésion résiduelle avait un volume faible, inférieur au seuil de détection pré-défini de 0,5 mL. Après 4 cures, la lésion a progressé sous la forme de 2 foyers hypermétaboliques dont les volumes dépassaient le seuil, ces lésions étaient alors détectées par l'IA avec

un SUVmax en augmentation par rapport à TEP 2 (à 11 g/mL) classant l'examen Deauville 5. Néanmoins, les volumes restant faibles, les valeurs de delta VTM et de delta GLT par rapport à la TEP 0 étaient bonnes, respectivement à 96 et 98%. Cela montre une des limites du VTM.

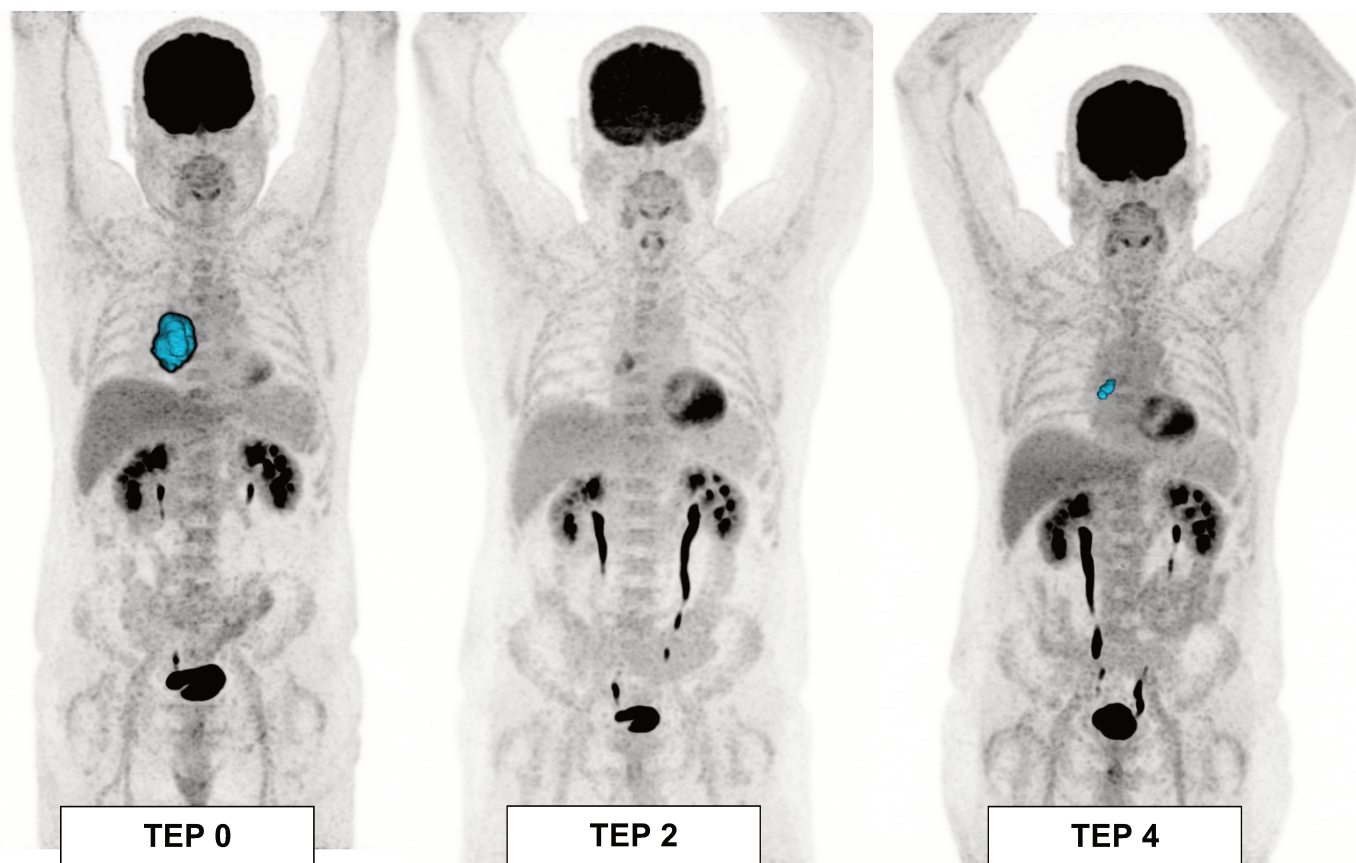


Figure 33 : Images MIP avant et après 4 cures de chimiothérapie de la patiente 6. Après 2 cures, la fixation des lésions résiduelles est supérieure au bruit de fond hépatique, classant l'examen Deauville 4, pourtant le logiciel d'IA ne détecte pas de lésion. Après 4 cures, la fixation augmente témoignant d'une progression de la maladie, l'IA détecte alors les lésions résiduelles

Il existe plusieurs facteurs pouvant participer à l'explication de ces discordances.

Le premier est l'utilisation du SUVmax pour déterminer le score de Deauville. En effet, la valeur du SUVmax est imparfaite (17,18). Même si en l'absence de bruit dans les images le SUVmax est le SUV qui sous-estime le moins la valeur réelle de la fixation, nous savons que toutes les images sont bruitées, et que ce bruit dans l'image dépend

lui-même de nombreux facteurs (type de machine utilisée, dose injectée, protocole d'acquisition et de reconstruction etc...) (84).

L'arrivée des TEP numériques et des nouveaux outils de traitement d'images devrait nous inviter à réfléchir à l'évolution de certains scores basés sur le SUVmax, et notamment les scores de Deauville et de Lugano dans la réévaluation des lymphomes avides de FDG (85,86).

D'ailleurs, les critères Percist, utilisés pour la réévaluation oncologique dans les cancers solides, utilisent le SULpeak plutôt que le SUVmax (61). Le SULpeak mesure l'activité au sein d'un volume de 1 mL dans la région d'intérêt, et il est normalisé par la masse maigre, et non par la masse totale du patient. Il est moins impacté par le bruit que le SUVmax, même s'il reste variable selon les machines et les protocoles d'acquisition.

D'autre part, le VTM et le TLG ne sont pas indépendants car le TLG est le produit du VTM et du SUVmean lésionnel. Ainsi, lorsque l'outil d'IA ne détecte pas de lésion, soit parce qu'il n'en existe plus, soit parce que la ou les lésions résiduelles sont plus petites que le seuil de détection pré-défini, alors le VTM est nul, et le GLT l'est donc également.

La détermination d'un volume est extrêmement dépendant de la méthode de délimitation utilisée (sélection et seuillage). Il n'existe malheureusement pas de consensus, à l'heure actuelle, concernant la méthode à utiliser (80,87–89). La plus répandue, et aussi celle utilisée par le logiciel d'IA est une méthode par seuillage ou isocontour défini à partir de la valeur du SUVmax : tous les voxels supérieurs à 41% du SUVmax du volume d'intérêt sont intégrés dans le volume tumoral. Mais cette méthode a ses limites car le SUVmax est fortement variable en fonction de la taille de la tumeur (par effet de volume partiel) et du niveau de bruit dans les images (variable selon les machines, les protocoles d'acquisition...).

Le faible effectif de notre population est une des limites de ce travail. Nous avons fait le choix de le réaliser en monocentrique et sur un parc TEP le plus homogène possible. Du fait de ce faible effectif, mais également de protocoles de chimiothérapie efficace, le nombre de patients présentant des discordances VTM/GLT/Deauville étaient peu nombreux.

Il serait intéressant de mener le même type d'étude sur une population plus large et à plusieurs étapes de la prise en charge du patient, après une première ligne thérapeutique, mais également après des récurrences ou des rechutes nécessitant des protocoles thérapeutiques de deuxième ou de troisième intention.

Aucune étude de la survie n'a été réalisée lors de ce travail, la durée de suivi des patients ne le permettant pas encore. Comme l'étude GAINED l'a fait pour étudier l'impact des résultats de la TEP-FDG de réévaluation sur la survie de patients traités en 1^{ère} ligne pour un LBDGC, il serait intéressant d'étudier l'opportunité de ne pas intensifier les patients classés Deauville 4 ou 5 qui ont des bons deltaVTM et deltaGLT, et de comparer leur survie avec celle des patients traités selon les recommandations actuelles.

V. CONCLUSION

La TEP au 18-FDG est une modalité d'imagerie dont les performances d'évaluation de l'efficacité thérapeutique ont été démontrés dans de nombreux domaines de l'onco-hématologie, et notamment dans la réévaluation post-chimiothérapie des lymphomes B diffus à grandes cellules B.

Les récentes avancées technologiques en médecine nucléaire (arrivée des TEP numériques) et l'utilisation de plus en plus importante de l'intelligence artificielle dans tous les domaines de la médecine nous poussent à faire évoluer nos méthodes d'analyse d'image et à adapter les résultats obtenus.

Siemens Healthineers® a développé un outil automatisé, fiable et reproductible, d'intelligence artificielle de détection de lésions permettant d'obtenir les valeurs de VTM et de GLT en routine clinique.

L'objectif principal de ce travail étude a été d'étudier le lien entre l'évolution des valeurs de VTM et GLT (mesurées par l'outil d'IA), l'évolution du SUVmax, le score de Deauville et la classification de Lugano (indicateurs actuels) au diagnostic, après C2, et après C4 d'immunochimiothérapie au sein d'une population de patients atteints de LBDGC pris en charge dans le service d'onco-hématologie du GHICL.

Nous avons trouvé une excellente corrélation entre les variations des VTM et GLT après chimiothérapie avec les indicateurs actuels.

Nous avons également pu isoler quelques cas pour lesquels l'analyse du delta VTM et du delta GLT pouvait être un apport supplémentaire à la distinction des patients bons répondeurs, des patients répondeurs insuffisants et des patients non répondeurs à la chimiothérapie.

Cette étude est, à notre connaissance, la première qui étudie l'évolution du VTM et du GLT après chimiothérapie dans les LBDGC sur une TEP numérique.

Mais, même si ces mesures sont facilement accessibles en pratique courante, le caractère monocentrique de l'étude et le faible effectif de notre population ne permet pas encore de conclure à son bénéfice dans les bilans de réévaluation des DLBCL.

D'autres études avec une population plus importante, éventuellement multicentriques, à plusieurs étapes de la prise en charge thérapeutique du patient, et intégrant une étude de la survie après adaptation du protocole de chimiothérapie selon les variations de VTM et de GLT sont nécessaires avant d'instaurer ces mesures en pratique clinique.

VI. RÉFÉRENCES

1. Pichler BJ, Wehrl HF, Judenhofer MS. Latest Advances in Molecular Imaging Instrumentation. *J Nucl Med.* juin 2008;49(Suppl 2):5S-23S.
2. Tong S, Alessio AM, Kinahan PE. Image reconstruction for PET/CT scanners: past achievements and future challenges. *Imaging Med.* oct 2010;2(5):529-45.
3. Rausch I, Ruiz A, Valverde-Pascual I, Cal-González J, Beyer T, Carrio I. Performance Evaluation of the Vereos PET/CT System According to the NEMA NU2-2012 Standard. *J Nucl Med.* avr 2019;60(4):561-7.
4. Zhang J, Maniawski P, Knopp MV. Performance evaluation of the next generation solid-state digital photon counting PET/CT system. *EJNMMI Res.* 6 nov 2018;8(1):97.
5. Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie PY, et al. Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Phys.* 21 févr 2020;7(1):11.
6. van Sluis J, de Jong J, Schaar J, Noordzij W, van Snick P, Dierckx R, et al. Performance Characteristics of the Digital Biograph Vision PET/CT System. *J Nucl Med.* juill 2019;60(7):1031-6.
7. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science.* 24 févr 1956;123(3191):309-14.
8. Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol.* 3 juill 2019;95(7):912-9.
9. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* avr 2013;1835(2):164-9.
10. Monakhov NK, Neistadt EL, Shavlovskii MM, Shvartsman AL, Neifakh SA. Physicochemical Properties and Isoenzyme Composition of Hexokinase From Normal and Malignant Human Tissues. *JNCI J Natl Cancer Inst.* juill 1978;61(1):27-34.
11. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Høilund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin.* oct 2014;9(4):355-70.
12. Les NRD en médecine nucléaire [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://nrd.irsna.fr/medecine-nucleaire>
13. Fry RJM. DETERMINISTIC EFFECTS: *Health Phys.* avr 2001;80(4):338-43.

14. Physics in Nuclear Medicine - 4th Edition [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/physics-in-nuclear-medicine/cherry/978-1-4160-5198-5>
15. Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol.* oct 2000;27(7):643-6.
16. Visser EP, Boerman OC, Oyen WJG. SUV: From Silly Useless Value to Smart Uptake Value. *J Nucl Med.* févr 2010;51(2):173-5.
17. Buvat I. Les limites du SUV. *Médecine Nucl.* avr 2007;31(4):165-72.
18. Keyes JW. SUV: Standard Uptake or Silly Useless Value? *J Nucl Med.* 1 oct 1995;36(10):1836-9.
19. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med.* 1 juin 2007;48(6):932-45.
20. Tamal M. Intensity threshold based solid tumour segmentation method for Positron Emission Tomography (PET) images: A review. *Heliyon.* oct 2020;6(10):e05267.
21. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. 1990;161.
22. Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer.* 1 avr 2005;5(4):251-62.
23. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* août 2013;87(2):146-71.
24. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The Use of Molecular Profiling to Predict Survival after Chemotherapy for Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1937-47.
25. Hans CP. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 1 janv 2004;103(1):275-82.
26. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal Gene Signatures in Large-B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 27 nov 2008;359(22):2313-23.
27. Young RM, Shaffer AL, Phelan JD, Staudt LM. B-Cell Receptor Signaling in Diffuse Large B-Cell lymphoma. *Semin Hematol.* avr 2015;52(2):77-85.
28. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the

Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* nov 1971;31(11):1860-1.

29. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Manning JT, McLaughlin P, Fuller LM. Stage IV diffuse large-cell lymphoma: a long-term analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1985;3(1):39-47.
30. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 30 sept 1993;329(14):987-94.
31. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* déc 1982;5(6):649-55.
32. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20⁺ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol.* 10 mai 2010;28(14):2373-80.
33. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2015;26 Suppl 5:v116-125.
34. Armitage JO, Corder MP, Leimert JT, Dick FR, Elliot TE. Advanced diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) without maintenance therapy. *Cancer Treat Rep.* mai 1980;64(4-5):649-54.
35. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 8 avr 1993;328(14):1002-6.
36. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 15 sept 1998;92(6):1927-32.
37. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 24 janv 2002;346(4):235-42.
38. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 20 juin 2005;23(18):4117-26.

39. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation*. août 2006;15(4):270-7.
40. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Benefit From Intensified Chemotherapy With ACVBP Plus Rituximab Compared With CHOP Plus Rituximab: Analysis of Data From the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/Lymphoma Study Association Phase III Trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol*. 10 déc 2014;32(35):3996-4003.
41. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2011;378(9806):1858-67.
42. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller 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*. 20 sept 2014;32(27):3048-58.
43. Barrington SF, Trotman J. The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Haematol*. janv 2021;8(1):e80-93.
44. Salaün PY, Abgral R, Malard O, Querellou-Lefranc S, Quere G, Wartski M, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2020;47(1):28-50.
45. 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*. janv 2006;17(1):117-22.
46. Munakata W, Terauchi T, Maruyama D, Nagai H. Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. *Jpn J Clin Oncol*. 1 oct 2019;49(10):895-900.
47. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev*. nov 2015;29(6):417-25.
48. 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.

49. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 15 août 2005;106(4):1376-81.
50. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Response Assessment Before High-Dose Chemotherapy for Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*. 1 juill 2010;15(7):750-9.
51. 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.
52. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2523-9.
53. Le Gouill S, Ghesquières H, Oberic L, Morschhauser F, Tilly H, Ribrag V, et al. Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. *Blood*. 29 avr 2021;137(17):2307-20.
54. Casasnovas RO, 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*. févr 2019;20(2):202-15.
55. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. Positron Emission Tomography-Driven Strategy in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-Up of the AHL2011 Phase III Lymphoma Study Association Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2022;40(10):1091-101.
56. Turing A, Copeland BJ. *The essential Turing: seminal writings in computing, logic, philosophy, artificial intelligence, and artificial life, plus the secrets of Enigma*. Oxford : New York: Clarendon Press ; Oxford University Press; 2004. 613 p.
57. SITNFlash. The History of Artificial Intelligence [Internet]. *Science in the News*. 2017 [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2017/history-artificial-intelligence/>
58. Zemouri R, Devalland C, Valmary-Degano S, Zerhouni N. Intelligence artificielle : quel avenir en anatomie pathologique ? *Ann Pathol*. avr 2019;39(2):119-29.
59. Sibille L, Seifert R, Avramovic N, Vehren T, Spottiswoode B, Zuehlsdorff S, et al.¹⁸ F-FDG PET/CT Uptake Classification in Lymphoma and Lung Cancer by Using Deep

Convolutional Neural Networks. *Radiology*. févr 2020;294(2):445-52.

60. Pinochet P, Eude F, Becker S, Shah V, Sibille L, Toledano MN, et al. Evaluation of an Automatic Classification Algorithm Using Convolutional Neural Networks in Oncological Positron Emission Tomography. *Front Med*. 2021;8:628179.
61. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med*. mai 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
62. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2014;41(6):1113-22.
63. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2015;42(2):328-54.
64. Spearman C. The Proof and Measurement of Association between Two Things. *Am J Psychol*. 1904;15(1):72-101.
65. McKight PE, Najab J. Kruskal-Wallis Test. In: *The Corsini Encyclopedia of Psychology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cité 3 sept 2022]. p. 1-1. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470479216.corpsy0491>
66. Fagerland MW, Sandvik L. The Wilcoxon–Mann–Whitney test under scrutiny. *Stat Med*. 2009;28(10):1487-97.
67. Chan A, Dogan A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Surg Pathol Clin*. sept 2019;12(3):699-707.
68. Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol*. 1 nov 2014;25(11):2124-33.
69. Hyun SH, Ahn HK, Kim H, Ahn MJ, Park K, Ahn YC, et al. Volume-based assessment by 18F-FDG PET/CT predicts survival in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2014;41(1):50-8.
70. Li YM, Lin Q, Zhao L, Wang LC, Sun L, Dai MM, et al. Pre-treatment metabolic tumor volume and total lesion glycolysis are useful prognostic factors for esophageal squamous cell cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(3):1369-73.
71. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2014;41(9):1735-43.

72. Cottereau AS, 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*. avr 2018;59(4):589-95.
73. Delaby G, Hubaut MA, Morschhauser F, Besson A, Huglo D, Herbaux C, et al. Prognostic value of the metabolic bulk volume in patients with diffuse large B-cell lymphoma on baseline ¹⁸F-FDG PET-CT. *Leuk Lymphoma*. 6 juin 2020;61(7):1584-91.
74. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2016;43(7):1209-19.
75. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas RO, 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*. nov 2014;41(11):2017-22.
76. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, Rahman F, Møller H, Smith D, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juill 2018;45(7):1142-54.
77. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods*. 28 juin 2012;9(7):676-82.
78. Barrington SF, Zwezerijnen BGJC, de Vet HCW, Heymans MW, Mikhaeel NG, Burggraaff CN, et al. Automated Segmentation of Baseline Metabolic Total Tumor Burden in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Which Method Is Most Successful? A Study on Behalf of the PETRA Consortium. *J Nucl Med*. mars 2021;62(3):332-7.
79. Capobianco N, Meignan M, Cottereau AS, Vercellino L, Sibille L, Spottiswoode B, et al. Deep-Learning ¹⁸F-FDG Uptake Classification Enables Total Metabolic Tumor Volume Estimation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. janv 2021;62(1):30-6.
80. Weisman AJ, Kieler MW, Perlman S, Hutchings M, Jeraj R, Kostakoglu L, et al. Comparison of 11 automated PET segmentation methods in lymphoma. *Phys Med Biol*. 27 nov 2020;65(23):235019.
81. Blanc-Durand P, Jégou S, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, et al. Fully automatic segmentation of diffuse large B cell lymphoma lesions on 3D FDG-PET/CT for total metabolic tumour volume prediction using a convolutional neural network. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2021;48(5):1362-70.
82. Jemaa S, Paulson JN, Hutchings M, Kostakoglu L, Trotman J, Tracy S, et al. Full

automation of total metabolic tumor volume from FDG-PET/CT in DLBCL for baseline risk assessments. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 12 août 2022;22(1):39.

83. Hasani N, Paravastu SS, Farhadi F, Yousefirizi F, Morris MA, Rahmim A, et al. Artificial Intelligence in Lymphoma PET Imaging:: A Scoping Review (Current Trends and Future Directions). *PET Clin.* janv 2022;17(1):145-74.

84. Koopman D, Jager PL, Slump CH, Knollema S, van Dalen JA. SUV variability in EARL-accredited conventional and digital PET. *EJNMMI Res.* déc 2019;9(1):106.

85. López-Mora DA, Carrió I, Flotats A. Digital PET vs Analog PET: Clinical Implications? *Semin Nucl Med.* mai 2022;52(3):302-11.

86. Enilorac B, Lasnon C, Nganoa C, Fruchart C, Gac AC, Damaj G, et al. Does PET Reconstruction Method Affect Deauville Score in Lymphoma Patients? *J Nucl Med.* juill 2018;59(7):1049-55.

87. Tamal M. A phantom study to assess the reproducibility, robustness and accuracy of PET image segmentation methods against statistical fluctuations. *PloS One.* 2019;14(7):e0219127.

88. Zaidi H, El Naqa I. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2010;37(11):2165-87.

89. Dewalle-Vignion AS, Yeni N, Petyt G, Verscheure L, Huglo D, Béron A, et al. Evaluation of PET volume segmentation methods: comparisons with expert manual delineations. *Nucl Med Commun.* janv 2012;33(1):34-42.

VII. ANNEXES



Délégation à la
Recherche Clinique
et à l'Innovation

COMITE INTERNE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE

IRB 00013355

Président : Pr Sylvestre MARECHAUX

Date de la réunion du CIER	17 mai 2022	Référence du projet	RNIPH-2022-08
----------------------------	-------------	---------------------	---------------

Titre du projet	CORRELIMAIA - DLBCL Intelligence Artificielle en Imagerie dans le diagnostic et le suivi sous traitement du lymphome B diffus à grandes cellules : étude de corrélations entre indicateurs conventionnels et nouveaux indicateurs
Type de projet	Projet de Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine (RNIPH) Etude quantitative, rétrospective, monocentrique.

Responsable du traitement de données :	GHICL		
Responsable de la mise en œuvre du traitement de données :	Pr Alban BAILLIEZ		
Etudiant	M. Simon DUJARDIN	Discipline :	IMAGERIE
Lieux de l'étude	GHICL	Type de participants :	patient

Valorisation envisagée	Thèse, puis publication		
Documents examinés	Protocole	Version 1	17/05/2022

Les membres du CIER ayant participé à la délibération le 17 mai 2022		
Médecins Expert	Elisabeth BAUMELOU-TORCK	Pr Pierre GOSSET - excusé
Médecins représentants le GHICL	Arnaud CHAMBELLAN	Johanna TEMIME - excusée
Médecins représentants la FMM	Marion LEVECQ	Sylvestre MARECHAUX
Médecins représentants la CME	Jacques CHEVALIER	Hichem KHENIOUI - excusé
Experts en recherche clinique	Marie De SOLERE - excusée	
Sages-femmes du GHICL	Fanny SIKORA	Caroline TITRE - excusée
Sages-femmes représentants la FMM	Romain DEMAILLY - excusé	Isabelle VAAST
Paramédicaux du GHICL	Mélodie DUTILLEUX - excusée	Christel VANHAMME
Psychologues	Marie BUTTITTA	Cédric ROUTIER - excusé
Ethiciens	Emanuele CLARIZIO	Jean Philippe COBBAUT - excusé
Représentants des usagers	Danièle BERTRAND BUISSON - excusée	Gilbert PETOUX - excusé
Expert de l'information médicale	Louis ROUSSELET	Elodie BURY
Déléguée à la protection des données	Sandrine REMY	Lucas BELLET
Biostatisticien	Laurène NORBERCIAK	
Coordonnateur du CIER	Domitille TRISTRAM	
Invitées	Sylviane WAUCAMP, DRCI du GHICL	Christelle BOUQUIGNAUD, DRCI du GHICL

Documents examinés suite aux modifications demandées	Protocole	Version 2	24/05/2022
---	-----------	-----------	------------

Avis du CIER	Favorable
---------------------	------------------

A Lomme, le 24 mai 2022

Valable 12 mois,
Si l'étude n'a pas débuté au cours de ce délai, cet avis devient caduc.

Rédaction : Domitille TRISTRAM

AUTEUR : Nom : DUJARDIN

Prénom : Simon

Date de soutenance : 11 Octobre 2022

Titre de la thèse : Intelligence artificielle en tomographie par émission de positons au 18-FDG dans le diagnostic et le suivi sous traitement du lymphome B diffus à grandes cellules : étude de corrélations entre indicateurs conventionnels et nouveaux indicateurs.

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : *Médecine nucléaire*

DES + FST/option : *Médecine nucléaire*

Mots-clés : TEP ¹⁸F-DG – lymphome B diffus à grandes cellules – Intelligence artificielle

Contexte : Le rôle de la TEP-FDG en onco-hématologie est bien reconnu, notamment au diagnostic et dans la réévaluation des patients traités pour un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC). Elle permet de réaliser des mesures semi-quantitatives comme le SUVmax, sur lequel se base l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Notre objectif était d'étudier la variation de nouveaux paramètres tels que le volume total métabolique (VTM) et la glycolyse lésionnelle totale (GLT), dont la mesure a été récemment facilitée par un nouveau logiciel de détection de lésions de Siemens Healthineers®, utilisant l'intelligence artificielle, et de la corréler aux indicateurs actuels qui sont le delta SUVmax, le score de Deauville et la classification de Lugano.

Méthode : Cinquante-quatre patients ont été rétrospectivement analysés. Pour chaque patient, nous avons recueilli les indicateurs actuels et mesuré le VTM et la GLT à l'aide de l'outil d'intelligence artificielle sur la TEP initiale, et sur les examens de réévaluation.

Les corrélations 2 à 2 entre les indicateurs classiques et les paramètres obtenus par IA ont été évalués par le coefficient de corrélation de Spearman.

Puis les delta GLT, VTM, et SUVmax ont été comparés entre les modalités des scores de Deauville, puis de Lugano par le test de Kruskal-Wallis. Des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon ont ensuite été appliqués pour révéler les couples différant significativement.

Enfin, les seuils optimaux de delta GLT, VTM, et SUVmax pour discriminer la réponse au traitement ont été déterminés d'après les courbes ROC.

Résultats :

Une bonne corrélation entre les indicateurs a été retrouvée : l'ensemble des coefficients de Spearman sont compris entre 0,61 et 0,8. Pour les patients qui avaient un score de Deauville à 4 ou 5 et un Lugano 3 ou 4, la valeur des delta VTM et delta GLT était significativement différente des autres groupes. Enfin, l'analyse des courbes ROC retrouve des seuils optimaux permettant de discriminer la réponse au traitement suivants : 97,97% pour le delta VTM, 98,65% pour le delta GLT et 56,92% pour le delta SUVmax.

Conclusion :

Notre travail retrouve une bonne corrélation entre les variations des VTM et GLT après chimiothérapie et les indicateurs actuels. Ces nouveaux indicateurs pourraient être une aide au classement de patients répondeurs et non répondeurs.

Composition du Jury :

Président : Pr Damien HUGLO

Assesseurs : Pr Laurent PASCAL, Dr Clio BAILLET

Directeur de thèse : Pr Alban BAILLIEZ