

IRM du corps entier et myélome multiple

Vassiliki Pasoglou, Douglas Lacomblez, Frédéric E. Lecouvet

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	31
Imagerie du myélome multiple	31
Radiographie standard	31
Scanner du corps entier faible dose	31
TEP-TDM	32
IRM	32
Quelles séquences IRM et pourquoi ?	32
<i>Patterns</i> d'infiltration tumorale de la moelle osseuse	33
IRM du corps entier	35
Suivi de la réponse au traitement	35
Limitations et futur de l'IRM corps entier	39
Conclusion	41

Généralités

Le myélome multiple (MM) représente environ 1 % des pathologies néoplasiques, avec 176 404 nouveaux cas dans le monde en 2020 et un pic d'incidence dans la sixième décennie. Après le lymphome non hodgkinien, c'est la maladie hématologique la plus répandue et le cancer le plus fréquent du squelette après les lésions osseuses secondaires. Le MM se caractérise par une prolifération anormale de plasmocytes infiltrant la moelle osseuse et/ou plus rarement les tissus extramédullaires, produisant des protéines monoclonales sous forme d'immunoglobuline intacte ou chaînes légères, dosables dans le sérum ou les urines.

Le MM se développe rarement *de novo*. Il correspond le plus souvent à la progression d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*monoclonal gammopathy of undetermined significance* [MGUS]) évoluant vers un stade intermédiaire, le myélome indolent asymptomatique (*smoldering multiple myeloma* [SMM]). Le risque de progression/transformation en MM dans les 5 ans est de 10 % pour le SMM et de 1 % pour le MGUS.

Le plus souvent, le patient atteint de MM présente des douleurs osseuses, de l'anémie, une insuffisance rénale ou des symptômes neurologiques liés aux complications des lésions osseuses (fracture pathologique par exemple).

Jusqu'en 2014, le MM symptomatique était diagnostiqué sur la base de critères biologiques, cliniques et d'imagerie ; critères regroupés sous l'acronyme CRAB (*hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions*). Depuis, l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) propose l'utilisation de biomarqueurs spécifiques associés aux critères CRAB chez les patients atteints d'un SMM afin de pouvoir les traiter avant le développement de lésions organiques. Selon ces nouveaux critères, le diagnostic de MM se fonde sur un taux supérieur ou égal à 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle, ou la preuve histologique de plasmocytome à la biopsie et un ou plusieurs critères définissant la suspicion de MM, à savoir :

- un critère CRAB ;
- un ou plusieurs biomarqueurs diagnostiques de malignité :
 - plus 60 % de plasmocytes monoclonaux à la biopsie de moelle osseuse ;
 - ratio de chaînes légères supérieur à 100 ;
 - plus d'une lésion focale en IRM d'au moins 5 mm.

Ces trois biomarqueurs sont associés à un risque de 80 % de progression vers une lésion organique symptomatique.

Le diagnostic de MM nécessite donc une anamnèse et un examen clinique complet ainsi que des examens

paracliniques comprenant un hémogramme, un frottis sanguin, une électrophorèse des protéines sériques, une analyse d'urine et une ponction/aspiration et/ou une biopsie de moelle.

Imagerie du myélome multiple

L'imagerie médicale joue un rôle central dans chaque étape de la prise en charge du MM, comprenant le diagnostic, la stadification et le suivi, en fournissant des informations structurelles et fonctionnelles essentielles. Selon les nouveaux critères diagnostiques de l'IMWG, l'indication principale de l'imagerie est de déterminer l'atteinte osseuse, biomarqueur du MM. La détection des lésions osseuses nécessite l'instauration d'un traitement et comporte une valeur pronostique. De plus, les pathologies ostéolytiques altèrent la qualité de vie des patients atteints d'un MM et sont responsables d'une morbidité très élevée.

Radiographie standard

Pendant longtemps, la radiographie standard a été la technique d'imagerie de choix en raison de sa disponibilité et de sa facilité d'interprétation. Les radiographies du squelette ont cependant de faibles sensibilité et spécificité. En effet, la visualisation de lésions lytiques à la radiographie nécessite une perte d'environ 30 à 50 % de l'os trabéculaire d'une vertèbre correspondant à une maladie avancée [1]. De plus, en se fondant uniquement sur les radiographies, il est impossible d'évaluer une réponse thérapeutique. Ces dernières années, cette technique a donc été progressivement remplacée par des modalités d'imagerie plus modernes, comme le scanner du corps entier faible dose, l'IRM du corps entier et la tomographie par émission de positrons (TEP-TDM) au fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (FDG).

Scanner du corps entier faible dose

La sensibilité du scanner du corps entier faible dose est nettement supérieure à celle de la radiographie, notamment au niveau du pelvis et du rachis, détectant les lésions lytiques affectant moins de 5 % de l'os trabéculaire. C'est donc une technique performante dans la détection des lésions ostéolytiques, qui apporte également des informations supplémentaires sur l'atteinte osseuse et les complications, par exemple les fractures pathologiques [2].

TEP-TDM

La tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM) fournit des informations à la fois fonctionnelles et morphologiques, et est souvent utilisée pour la détection de l'atteinte osseuse et extramédullaire du MM. Par ailleurs, la TEP-TDM est largement utilisée dans l'évaluation de la réponse au traitement. Sa capacité de détection lésionnelle au moment du diagnostic est inférieure à celle de l'IRM, surtout dans les cas d'infiltration diffuse ou avec peu de lésions focales. Dans une étude par Zamagni et al., comparativement à l'IRM du rachis et du pelvis et aux radiographies du corps entier, la TEP-TDM était négative chez 30 % des patients chez qui l'IRM était positive [3]. Une étude récente comparant l'IRM et la TEP-TDM chez les patients atteints d'un MM a démontré la supériorité de l'IRM dans la détection de l'atteinte osseuse [4]. Les auteurs ont démontré que la sensibilité de l'IRM pour la détection des lésions osseuses est significativement plus élevée que celle de la TEP-TDM.

IRM

L'IRM est une technique sensible et spécifique qui permet une visualisation directe de la moelle osseuse et l'évaluation de sa composition. Grâce à sa haute résolution spatiale et en contraste, l'IRM est devenue une imagerie de choix dans le cadre des pathologies médullaires osseuses. L'avantage majeur de l'IRM est sa capacité de détecter des remplacements médullaires avant même la destruction osseuse. La présence de plus d'une lésion de 5 mm est suffisante pour le diagnostic de MM [5]. L'IRM a également une valeur pronostique, et le taux de survie à 5 ans est nettement abaissé lorsque l'IRM est pathologique (30 % versus 80 % en cas d'IRM normale) [6].

Parmi les multiples modalités d'imagerie, l'IRM est maintenant reconnue par l'IMWG comme imagerie de première ligne chez les patients avec une suspicion diagnostique de myélome asymptomatique ou de plasmocytome (solitaire) osseux.

Quelles séquences IRM et pourquoi ?

Le protocole IRM le plus souvent utilisé pour le dépistage des lésions de la moelle osseuse consiste en une combinaison de séquences pondérées en T1 (*T1 turbo spin echo* [TSE]), *short tau inversion recovery* (STIR) et une séquence

fonctionnelle de diffusion. Les lésions médullaires apparaissent iso- ou hypo-intenses en pondération T1 par rapport au muscle ou au disque intervertébral, au sein de la moelle osseuse grasseuse qui est hyperintense. En STIR ou sur les autres séquences avec suppression du signal gras, une lésion tumorale présente un hypersignal par rapport à la moelle osseuse hypo-intense, dont le signal gras a été supprimé.

Au lieu de supprimer le signal gras, Thomas Dixon a développé une technique permettant de séparer le signal gras et hydrique en utilisant le déplacement chimique [7]. La technique Dixon est appliquée à des séquences de type TSE et *gradient echo* (GRE), et on obtient quatre séries d'images : avec et sans suppression de la graisse, et des séquences en phase et opposition de phase. Avec cette technique, on peut obtenir la fraction grasseuse (*fat fraction* [FF]). La FF est définie comme la quantité de signal provenant des protons gras, divisée par la somme des protons de la graisse et de l'eau. La FF lésionnelle peut être utilisée comme un biomarqueur quantitatif, étant significativement plus faible chez les patients avec un MM symptomatique [8].

Beaucoup de centres utilisent un protocole d'acquisition du rachis, comprenant des images sagittales du rachis cervical, thoracique et lombaire ainsi que du sacrum. Ce protocole inclut des séquences T1 et STIR, avec ou sans séquences T1 post-injection de contraste. Dans notre centre, nous rajoutons également une séquence coronale T1 centrée sur le bassin (fig. 3.1) étant donné que l'IRM du rachis et du bassin permet de détecter environ 90 % des lésions focales du MM.

L'imagerie de diffusion se fonde sur le mouvement aléatoire des molécules d'eau pour produire des images, et le contraste entre les tissus est lié à la différence de mouvement moléculaire au niveau cellulaire. De façon schématique, dans des tissus très cellulaires (comme une tumeur), les mouvements de l'eau libre sont restreints par les membranes cellulaires. À l'inverse, dans les tissus peu cellulaires, la diffusion de l'eau est moins restreinte. Le mouvement des molécules d'eau se fait dans différents compartiments ; intracellulaire, transmembranaire, extracellulaire et intravasculaire. En choisissant une valeur de b, on sélectionne quel compartiment sera étudié. Une valeur de b basse sera plus sensible au flux vasculaire, et une valeur de b élevée à la cellularité. L'utilisation de plusieurs valeurs de b permet le calcul du coefficient de diffusion apparent (ADC) pour chaque voxel, qui reflète la diffusion des tissus. Les tissus hypercellulaires vont présenter un hypersignal diffusion à facteur b élevé avec un ADC abaissé. Cependant, la présence de graisse dans la moelle osseuse complique

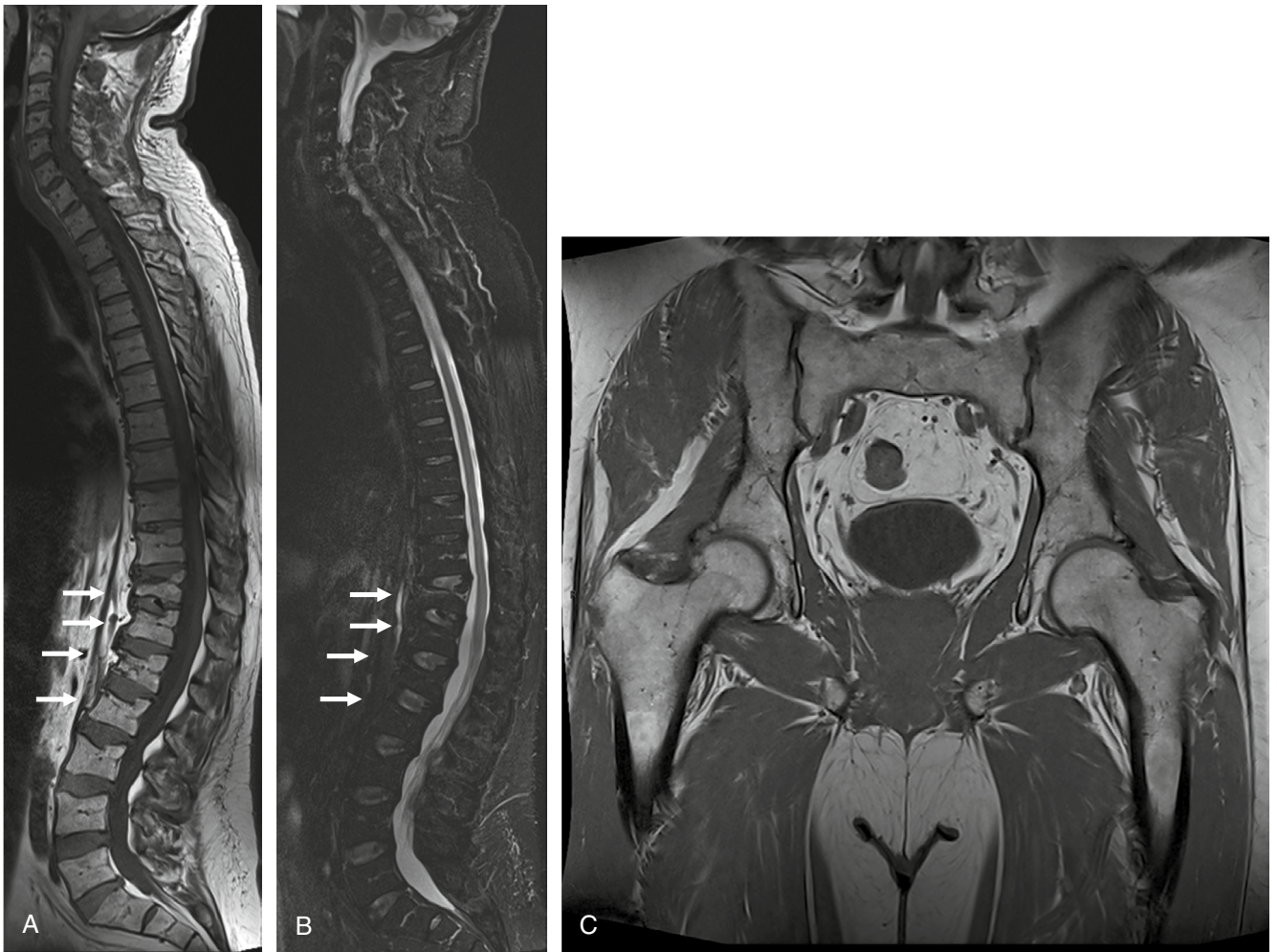


Fig. 3.1

Protocole IRM du « squelette axial » réalisé dans notre centre comportant des séquences sagittales T1 TSE (A) et STIR (B) de la colonne entière et une séquence T1 TSE du bassin (C).

Nous observons des fractures tassements des corps vertébraux T11, T12, L1, L2 et L3 (flèches).

l'interprétation. La moelle osseuse adulte est classiquement riche en graisse et pauvre en eau. Le mouvement de cette faible quantité d'eau est limité par la graisse, expliquant son faible signal en diffusion et un ADC bas. Une moelle osseuse cellulaire, à l'inverse, aura une composante hydratée intracellulaire et libre plus importante, et donc un ADC élevé. Une lésion tumorale focale aura une valeur ADC plus basse et un signal plus intense en diffusion à facteur b élevé que la moelle osseuse normale. De plus, l'augmentation de la vascularisation et de la perfusion sanguine des plasmocytes infiltrant la moelle semble également influencer les valeurs d'ADC.

Patterns d'infiltration tumorale de la moelle osseuse

Cinq *patterns* d'infiltration médullaire ont été décrits [9] (fig. 3.2) :

- aspect normal de la moelle osseuse ;
- *pattern* « focal » avec zones focales de moelle anormale se traduisant par des lésions en hyposignal sur la séquence pondérée en T1, et hyperintenses sur les séquences pondérées en T2 et dont le rehaussement est variable sur les séquences T1 après injection de gadolinium en cas d'injection (fig. 3.2A) ;

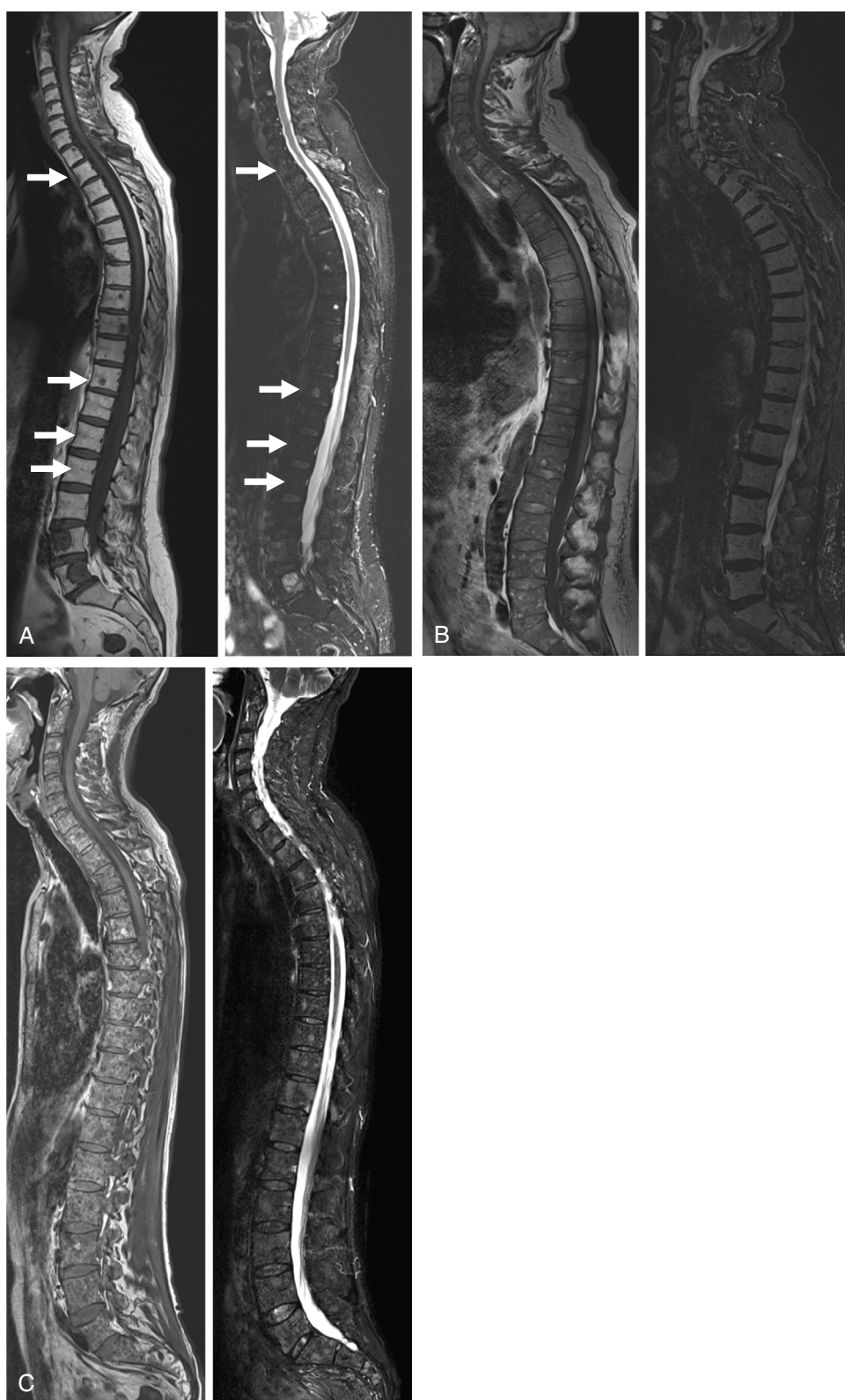


Fig. 3.2

Différents patterns d'infiltration tumorale de la moelle osseuse. Coupes sagittales T1 et STIR de la colonne vertébrale.

A. *Pattern* « focal » avec multiples nodules tumoraux de la moelle osseuse en hyposignal T1 et hypersignal STIR (flèches). B. *Pattern* « diffus » avec infiltration diffuse de la moelle osseuse qui apparaît en hyposignal T1 par rapport au disque et hypersignal STIR. C. *Pattern* « poivre et sel » avec innombrables petits micronodules tumoraux en hyposignal T1 et hypersignal STIR.

- *pattern* « diffus » dans lequel la moelle normale est remplacée par des cellules tumorales responsables d'un hyposignal diffus anormal de la moelle par rapport au disque intersomatique en pondération T1, se rehaussant diffusément post-injection de produit de contraste et un hypersignal diffus en pondération T2 (fig. 3.2B) ;
- *pattern* « poivre et sel », avec une myriade de lésions millimétriques, hypo-intenses en T1, hyperintenses en T2 et se rehaussant post-injection de produit de contraste (fig. 3.2C) ;
- *pattern* mixte, diffus et focal.

Les *patterns* « focal » ou « diffus » sont associés à un taux de morbidité plus élevé par rapport au *pattern* « poivre et sel » chez les patients symptomatiques [10].

IRM du corps entier

Depuis plusieurs années, l'IRM corps entier est devenue le *gold standard* dans l'étude des patients atteints de MM afin d'imager l'ensemble du squelette. En effet, l'étude de Bäurle et al., comparant l'IRM du rachis et l'IRM corps entier des patients avec MGUS et MM, a démontré que 9 patients sur 37 avec des lésions de myélome n'avaient aucune lésion au niveau du rachis [11]. Les auteurs ont donc conclu que l'IRM corps entier plutôt que l'IRM du rachis devrait être utilisée dans la stadification initiale. Le National Institute for Clinical Excellence et la British Society of Hematology ont suggéré la réalisation d'une IRM corps entier quand cela est possible et recommandent son utilisation dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des myélomes non et oligosécrétants ainsi que chez les patients présentant une topographie extramédullaire [12, 13].

Le protocole d'IRM corps entier classique inclut des séquences anatomiques en pondération T1 et T2 *fat sat* dans le plan coronal et une séquence de diffusion du corps entier. La séquence fonctionnelle de diffusion corps entier permet une vision d'ensemble du corps et attire l'attention du lecteur sur les anomalies.

Afin d'harmoniser l'acquisition et l'interprétation, Mes-siou et al. ont rédigé les recommandations MY-RADS (*Myeloma Response Assessment and Diagnosis System*) [14]. Les auteurs y proposent les paramètres techniques d'acquisition et les séquences standard d'une IRM corps entier réalisable en moins de 30 minutes. Cela comprend l'imagerie du rachis par des coupes sagittales T1 FSE (épaisseur de coupe de 4 à 5 mm), T2 et STIR ou T2 *fat sat* d'une épaisseur de coupe de 4 à 5 mm) ; l'imagerie du corps entier (du vertex aux genoux) comprenant des coupes axiales ou coronales T1 GRE ou Dixon avec reconstructions en *Fat* et *Water*, et carte de FF ainsi que des séquences de diffusion axiales

avec 2 valeurs de *b* (50-100 s/mm² et 800-900 s/mm²), des reconstructions 3D *maximum intensity projection* (MIP) à la valeur de *b* la plus élevée et le calcul des cartes ADC.

Des séquences optionnelles pour une analyse plus précise de la charge lésionnelle comprennent une troisième valeur de *b* (500-600 s/mm²), une séquence axiale T2 FSE du corps entier sans suppression de graisse (épaisseur de coupe 5 mm) et des séquences dédiées focalisées sur des zones à risque de compression neurologique ou de pathologie extramédullaire.

Les valeurs d'ADC de la moelle osseuse infiltrée par le myélome sont significativement différentes de celles d'une moelle osseuse normale chez l'adulte. Nonomura et al. ont étudié la relation entre les valeurs d'ADC et la cellularité de la moelle osseuse [15]. Ces auteurs ont démontré que la moelle osseuse normale a un ADC plus bas ($0,362 \pm 0,312 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour une moelle osseuse paucicellulaire et $0,827 \pm 0,708 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour une moelle osseuse normocellulaire) qu'une moelle osseuse hypercellulaire à cause d'une infiltration tumorale ($1,31 \pm 0,330 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Selon une autre équipe, une valeur d'ADC de $0,655 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ permet de différencier la moelle normale de la moelle infiltrée par le myélome avec une sensibilité et une spécificité de 90 % et 93 % respectivement [16, 17].

L'ADC a une valeur pronostique et représente l'un des principaux indicateurs de l'effet du traitement chez les patients atteints nouvellement diagnostiqués [18]. Un ADC initial augmenté au niveau des lésions osseuses représente un facteur pronostique négatif, et pour chaque point d'ADC en plus dans la lésion, la survie diminue d'un an au minimum [18]. En plus, sur la base des valeurs ADC, il est possible de différencier une maladie précoce d'une maladie avancée.

Concernant les paramètres techniques, la valeur de *b* optimale pour différencier une moelle infiltrée d'une moelle normale est de 1,262 s/mm² [17]. Cependant, avec l'utilisation de valeurs de *b* aussi hautes, le temps d'acquisition est prolongé, avec toutes les implications qui peuvent en découler. Une valeur de *b* à 900-1000 s/mm² semble raisonnable afin d'obtenir des images de bonne qualité, en un temps acceptable.

Suivi de la réponse au traitement

L'IRM corps entier est un outil non invasif et intéressant dans le suivi du traitement des patients atteints d'un MM. Selon Moulopoulos et al., une réponse complète est caractérisée par la résolution complète des anomalies médullaires, tandis que la transformation du *pattern* « diffus » en un *pattern* « focal » ou « poivre et sel » traduit une réponse partielle [19] (fig. 3.3 et 3.4).

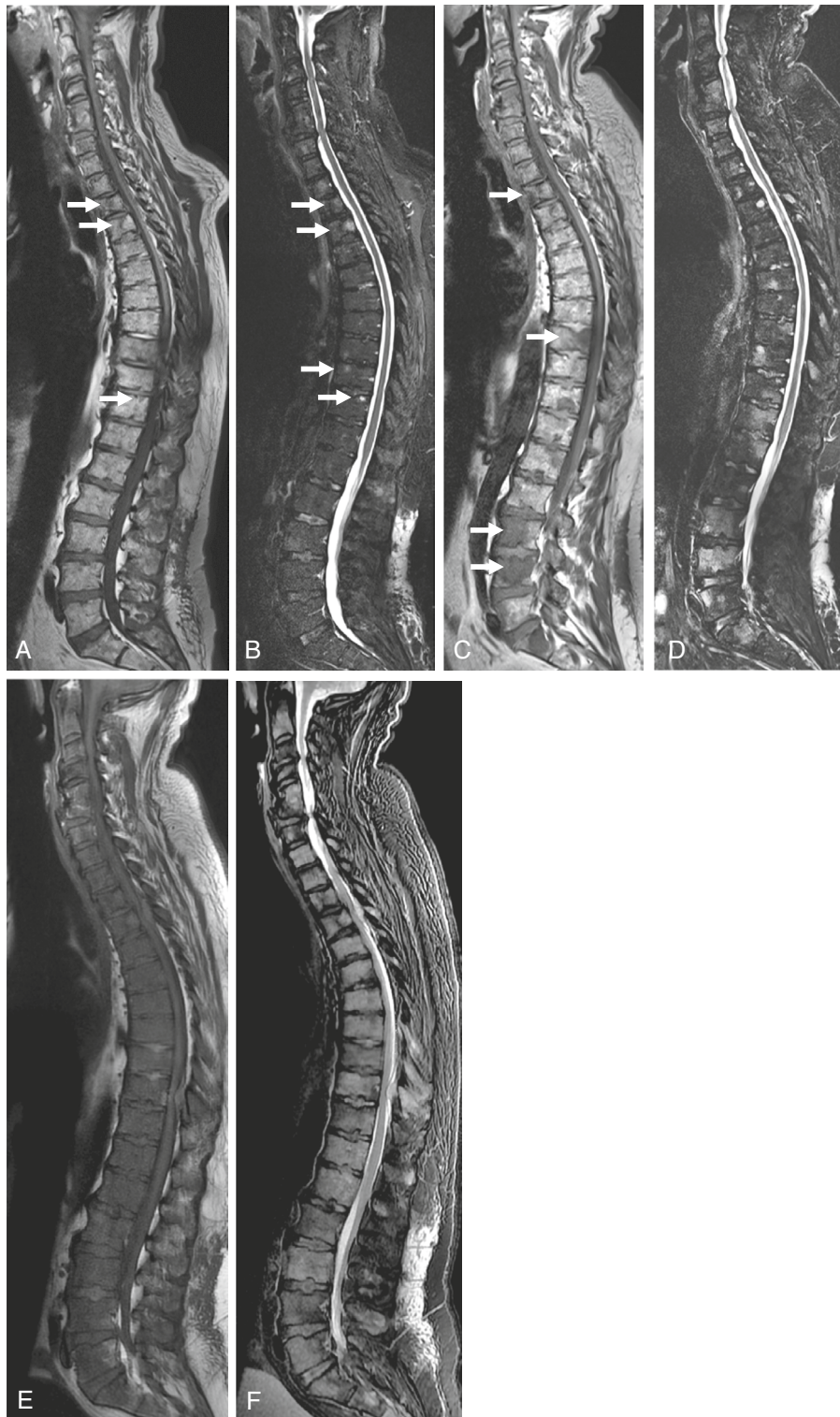


Fig. 3.3

Illustration de la progression de la maladie malgré traitement.

IRM de l'ensemble de la colonne vertébrale chez un patient de 55 ans atteint d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. A, B. Coupes sagittales T1 et STIR montrant quelques foyers de remplacement médullaire (flèches). C, D. Coupes correspondantes d'un examen de suivi réalisé à 4 mois après l'instauration d'une chimiothérapie. Nette augmentation en nombre et en taille des lésions plasmocytaires (flèches). E, F. Coupes correspondantes d'un nouvel examen de suivi réalisé 3 mois après le précédent et modification thérapeutique. Poursuite de la progression de la maladie, avec infiltration diffuse de la moelle osseuse rachidienne caractérisée par un hyposignal T1, un hypersignal STIR de l'ensemble des pièces osseuses. Noter un début d'envahissement épidural postérieur en T10 (flèche). Le patient est décédé quelques mois plus tard.