

COMMUNICATION

De la radiographie standard à l'IRM corps entier : 30 ans de progrès en imagerie du myélome multiple

MOTS-CLÉS : MYÉLOME. MOELLE OSSEUSE. IMAGERIE. IRM. CANCER

From the radiographic skeletal survey to whole body MRI : 30 year-advances in imaging of multiple myeloma

KEY WORDS: MYELOMA. BONE MARROW. IMAGING. MRI ;CANCER

Frédéric LECOUVET * Bruno VANDE BERG * Jacques MALGHEM * Baudouin MALDAGUE * Augustin FERRANT * et Jean-Louis MICHAUX

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique caractérisé par la prolifération clonale de plasmocytes au sein de la moelle osseuse. C'est la forme la plus grave des dyscrasies plasmocytaires dont les complications — hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses lytiques — sont graves et justifient la prise en charge thérapeutique. L'imagerie des lésions osseuses est un élément cardinal au diagnostic, à la stadification, à l'étude de la réponse au traitement et à l'évaluation pronostique des patients atteints de MM. Historiquement, le bilan radiographique squelettique (BRS), couvrant l'ensemble du squelette axial, a été utilisé pour détecter des lésions osseuses. Avec le temps, de nouvelles techniques d'imagerie plus performantes que le BRS ont été évaluées. La tomodensitométrie (TDM) corps entier à basse dose supplante le BRS pour la détection de l'atteinte osseuse, mais ne permet guère l'évaluation de la réponse thérapeutique. L'IRM de la moelle osseuse,

* Département d'Imagerie, Unité d'IRM, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Cliniques Universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain (UCL), Avenue Hippocrate 10/2942 ; B-1200 Bruxelles.

Tirés à part : Professeur Frédéric LECOUVET, même adresse postale. ; e-mail : lecouvet@yahoo.fr

Article reçu le 27 mars 2018, accepté le 23 avril 2018

étudiant initialement le squelette axial pelvi-rachidien et plus récemment le corps entier, est une alternative attrayante. Au-delà de son caractère non irradiant, sa sensibilité pour la détection de l'atteinte médullaire, sa capacité à évaluer la réponse thérapeutique et sa valeur pronostique ont été démontrées. Mature, cette technique est incorporée dans les systèmes de stadification de la maladie par de nombreux systèmes de santé et autorités scientifiques. Elle constitue avec la tomographie par émission de positons (TEP) — TDM au 18 fluorodéoxy-glucose l'imagerie actuelle de choix du MM. Cet article illustre les progrès de la technique IRM au fil des trois dernières décennies et situe son rôle dans la prise en charge de patients atteints d'un MM.

SUMMARY

Multiple myeloma (MM) is an hematologic cancer characterized by the clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow. It is the most severe form of plasma cell dyscrasias. The complications of the disease — hypercalcemia, renal failure, anemia and lytic bone lesions — are severe and underlie the initiation of treatment. Imaging of bone lesions is a cardinal feature for the diagnosis, staging, assessment of response to treatment, and prognostic evaluation in MM patients. The radiographic skeletal survey (RSS), covering the axial skeleton, has been used for the detection of bone lesions. New techniques have been evaluated over time. Low dose computed tomography (CT) covering the whole body does better than the RSS for the detection of bone lesions, although its value for the evaluation of therapeutic response is limited. MRI of the bone marrow, covering the axial skeleton or the whole body, is a non-irradiating alternative. Its sensitivity for the detection of bone marrow infiltration, its ability to assess the response to treatment and its prognostic value have been demonstrated. The technique has been refined, is now included in modern staging systems of the disease, and is proposed as first line imaging modality by healthcare and scientific authorities. Along with 18 fluoro-deoxyglucose PET-CT, whole body MRI is the current imaging modality of choice for MM. This paper reviews the development of MRI as an imaging tool in MM over the last three decades.

LA MALADIE, SA STADIFICATION, L'IMAGERIE

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est la plus sévère des dyscrasies plasmocytaires (ou gammopathies monoclonales), maladies caractérisées par la prolifération incontrôlée et l'accumulation au sein de la moelle osseuse de plasmocytes tumoraux, à l'origine de l'existence d'un composé monoclonal sérique (paraprotéine, immunoglobuline ou fragment d'immunoglobuline). La maladie évolue depuis un stade asymptomatique pré-cancéreux, les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS), vers un stade de myélome multiple « latent » ou indolent (smoldering multiple myeloma en anglais (SMM)) et enfin vers le stade de myélome symptomatique, caractérisé par la gravité de ses répercussions [1, 2]. La définition de MM symptomatique, entité la plus sévère des dyscrasies plasmocytaires nécessitant une prise en charge thérapeutique, est basée sur la présence d'une lignée plasmocytaire anormale représentant plus de 10 % de la cellularité médullaire osseuse et l'existence d'un « dommage d'organe » en rapport avec l'infiltration plasmocytaire, et défini par les critères « CRAB » : présence d'une hyperCalcémie,

d'une insuffisance Rénale, d'une Anémie ou de lésions osseuses (Bone, en anglais). Cette définition a été revue en 2014 par l' « International Myeloma Working Group » (IMWG), intégrant de nouveaux bio-marqueurs dans le but surtout de reconnaître les myélomes indolents à haut risque, afin d'éviter un retard de traitement et le développement de lésions osseuses à risque de complications ou d'insuffisance rénale [1]. Ces bio-marqueurs, définissant une probabilité de 80 % de progression d'un myélome indolent vers un myélome symptomatique présentant les critères CRAB, sont l'existence d'un clone médullaire de plasmocytes anormaux avec plasmocytose $\geq$ à 60 %, un rapport sérique chaîne légères libres (monoclonales)/chaînes légères impliquées $\geq$ à 100, ou l'existence de plus d'une lésion focale de plus de 5 mm de diamètre en IRM ou TDM.

L'imagerie osseuse joue un rôle cardinal dans la prise en charge de la maladie, et est intégrée dans la démarche diagnostique initiale, la stadification, et l'initiation du traitement du MM. Le MM est en effet caractérisé par l'existence de lésions osseuses ostéolytiques, à l'origine de complications fréquentes [3]. L'imagerie a en outre un rôle pronostique, aussi bien dans les formes avancées nécessitant une prise en charge thérapeutique, que dans les gammopathies monoclonales et myélomes indolents où l'on attend d'elle la reconnaissance de sous-populations de patients à risque évolutif péjoratif [4-6]. Depuis plus de 40 ans, des systèmes de stadification existent pour stratifier la maladie et l'approche thérapeutique.

La stadification de Durie et Salmon, introduite en 1975, distingue trois stades sur base de tests biologiques et de l'existence de lésions lytiques détectées par le « bilan radiographique squelettique » (BRS) qui a été l'imagerie de choix dans le MM depuis cette époque [7]. Le développement des outils biologiques et la démonstration de leur valeur pronostique ont mené à l'émergence de nouveaux systèmes de stadification : l'« International Staging System » (ISS), introduit en 2005, distingue trois catégories de patients atteints de MM sur la seule base de deux paramètres biologiques : bêta-2-microglobuline sérique et albumine sérique [8]. Cet « ISS » a été révisé (R-ISS), en ajoutant à ces deux paramètres la valeur sérique de LDH et l'absence ou existence d'anomalies chromosomiques (délétion 17p et/ou translocation [4, 14] et/ou translocation [14, 16]) [9].

Parallèlement, la perception des limites du BRS et l'avènement de techniques d'imagerie nouvelles, plus performantes pour la détection de l'atteinte osseuse, ont mené au développement de systèmes de stadification incorporant ces « techniques modernes » — imagerie par résonance magnétique (IRM) et tomographie à émission de positons (TEP) — tomodensitométrie (TDM). La stadification de Durie et Salmon « PLUS » apparue en 2006, repose uniquement sur la détection des lésions médullaires osseuses par ces deux techniques [10].

Plus récemment, la supériorité de l'IRM corps entier par rapport au BRS et sa valeur pronostique ont conduit à sa promotion « comme imagerie de première ligne » dans la mise au point chez un patient suspect de myélome, au Royaume Uni notamment [9, 11].

TECHNIQUES D'IMAGERIE ET DÉTECTION DE L'ATTEINTE OSSEUSE DANS LE MM

Le bilan radiographique squelettique (BRS)

Le BRS étudiant le crâne, la colonne vertébrale, le gril costal, les humérus et fémurs est la méthode utilisée systématiquement depuis 1975 pour la détection des foyers plasmocytaires ostéolytiques typiques du MM [12]. Plus de 80 % des patients atteints d'un MM souffrent de lésions osseuses destructrices pouvant être à l'origine de fractures, douleurs, déficit neurologique et altération de la qualité de vie [3]. Les analyses histologiques montrent l'existence de phénomènes de destruction osseuse adjacents aux plasmocytes tumoraux, combinés à une inhibition sévère de la formation osseuse [13]. Sans entrer dans les détails, l'infiltration médullaire par les plasmocytes s'accompagne de la sécrétion de facteurs stimulant la prolifération ostéoclastique, menant à une résorption osseuse favorisant elle-même la prolifération des plasmocytes dans un cercle vicieux de destruction osseuse et de progression tumorale. Des cytokines sont également à l'origine d'une profonde inhibition de l'activité ostéoblastique et de l'apoptose des ostéoblastes [14, 15].

Le BRS, irradiant et coûteux, comprend des incidences de profil du crâne, de la colonne vertébrale, et de face des humérus, côtes et fémurs ; certains y ajoutent des radiographies de face du crâne et de la colonne. Le BRS est obtenu dans l'optique de la catégorisation des patients selon la stadification de Durie et Salmon. La détection de « lésions ostéolytiques avancées » (concrètement, plus d'une lésion centimétrique) signe la gravité de la maladie (stade 3), nécessitant une prise en charge thérapeutique. Les lésions objectivées sont typiquement lytiques, bien délimitées, « à l'emporte-pièce », sans sclérose périphérique. En cas de lésion lytique unique, et d'absence d'anomalie à la ponction-biopsie médullaire et à l'électrophorèse des protéines, le diagnostic de plasmocytome solitaire est retenu. D'autres observations radiographiques fréquentes sont une ostéoporose diffuse, plus ou moins inhomogène, des fractures pathologiques, et en particulier des tassements vertébraux qui peuvent être liés à une fragilisation locale par un foyer d'ostéolyse, ou à l'ostéopénie diffuse accompagnant la maladie [16].

La valeur diagnostique du BRS est très imparfaite. Performante à hauteur des os plats, à rapport cortex-os trabéculaire élevé et où les lésions sont rapidement visibles sous forme d'encoches endostéales, cette technique est en difficulté pour détecter les lésions au sein du réseau trabéculaire, vertébral notamment, dont 30 à 50 % doivent être détruits avant qu'une ostéolyse ne devienne perceptible [17]. La technique est également en difficulté pour l'interprétation de l'ostéopénie diffuse, ne permet pas l'analyse des localisations plasmocytaires extra-osseuses, ni l'évaluation de la réponse au traitement [18].

La scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse aux biphosphonates marqués au technétium 99m, marqueur de l'activité ostéoblastique, s'avère tout à fait inefficace dans la détection de l'atteinte osseuse liée au MM, dont on a vu la nette prédominance ostéolytique : seuls des phénomènes de reconstruction peuvent être mis en évidence par cette technique qui sous-estime très largement l'atteinte osseuse.

La tomodensitométrie (TDM)

La TDM osseuse (TDM) ou scanner à rayons-x permet une étude plus précise de la trame osseuse et la détection des lésions qui échappent au BRS. Les réductions de doses que permettent les récents développements de la technique (détecteurs multiples, reconstructions itératives ...) rendent l'irradiation associée tout à fait acceptable. Au-delà d'une analyse précise de la destruction osseuse, la technique permet l'étude des tissus mous et donc des localisations extra-osseuses. En conséquence, son utilisation autrefois limitée à l'étude d'un segment rachidien, pour étudier par exemple le caractère ostéopénique simple (sénile, post-ménopausal) ou ostéolytique tumoral d'un tassement vertébral, a été étendue à une couverture plus large du squelette axial [19].

L'infiltration myélomateuse revêt plusieurs aspects en TDM : lésions ostéolytiques à contours bien délimités, relativement homogènes en taille ; ostéolyse diffuse éventuellement microlacunaire ; aspect « pseudo-angiomateux » lié à la préservation de travées osseuses verticales autour de l'infiltration plasmocytaire ; lésions lytiques expansives pouvant ressembler à une métastase de cancer du rein, du sein ou de la thyroïde [20].

Réalisée à faible dose, la TDM du squelette axial s'avère nettement plus performante que le BRS pour la détection de l'atteinte osseuse et est proposée comme imagerie « de première ligne » dans plusieurs recommandations [21-23]. La corrélation aux autres méthodes d'imagerie est parfois surprenante. Une ostéolyse non équivoque peut être observée en TDM chez un patient présentant des observations ambiguës voire normales en IRM médullaire... Inversement, une infiltration « médullaire pure » en IRM peut être méconnue par la TDM qui évalue la destruction du réseau trabéculaire.

La performance de la technique pour l'évaluation de la réponse lésionnelle est limitée : perception très « subjective » de la normalisation du signal médullaire osseux, seule mesure possible de la réduction de taille des masses tumorales extra-osseuses comme véritable critère de réponse, alors que l'ostéolyse persiste souvent longtemps malgré un traitement efficace [24-26]. Aussi, la valeur diagnostique, l'intérêt pronostique et la capacité d'évaluer la réponse au traitement qu'ont montrés l'IRM corps entier et la TEP/TDM font actuellement préférer ces deux techniques à la TDM.

La tomographie par émission de positons (TEP ou PET-Scan en anglais)

La TEP au 18-fluorodésoxyglucose est une imagerie basée sur le métabolisme des cellules tumorales et dépend de l'affinité de ces cellules pour le traceur utilisé. Le FDG est le traceur utilisé dans le MM comme dans la plupart des cancers. L'intérêt de la TEP dans le MM n'est pas complètement validé. Sa capacité de détection lésionnelle au moment du diagnostic est inférieure à celle de l'IRM, surtout dans les formes diffuses et les formes présentant peu de foyers médullaires. Elle est maintenant associée systématiquement à la TDM, qui apporte sa sensibilité à la détection de l'ostéolyse. La TEP est prometteuse pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Son intérêt semble surtout pronostique [27]. La disparition des anomalies après traitement suggère ainsi une survie sans progression et une survie globale meilleures. La TEP pourrait aussi détecter précocement les patients à haut risque de récurrence après traitement intensif.

IRM ET ATTEINTE DE LA MOELLE OSSEUSE

Du squelette axial au corps entier...

L'IRM a dès son avènement montré sa capacité à étudier le contenu médullaire des os, compartiment jusque-là largement inexploré par les méthodes d'imagerie. Des études sur cadavres puis chez le vivant ont d'abord étudié la moelle osseuse normale, et en particulier l'aspect et la distribution de ses composantes « rouge », hématopoïétique, confinée chez l'adulte au sein du squelette axial, et « jaune » occupant le squelette périphérique [28]. Les travaux précoces ont également étudié les variations de l'aspect de la moelle osseuse avec l'âge et les variantes du normal. Très vite, la capacité de l'IRM à détecter l'infiltration de la moelle osseuse normale par les affections oncologiques — métastases osseuses de cancers solides « ostéophiles » et MM — a été mise en lumière [29-34].

Des travaux ont d'abord étudié des segments de la colonne vertébrale, pour des raisons techniques, et pour des raisons de tropisme préférentiel du MM et des métastases osseuses. La localisation de l'atteinte squelettique par le MM correspond en effet à la topographie de la moelle rouge, hématopoïétique, où siègent les plasmocytes anormaux, et qui présente des facteurs trophiques locaux et une perméabilité vasculaire (sinusoïdes) favorables. Les examens IRM ont ensuite été étendus à l'ensemble de la colonne vertébrale et vite enrichis d'une couverture du bassin osseux dans une approche dite « IRM du squelette axial », augmentant la couverture des régions susceptibles d'être infiltrées par le MM [35, 36]. Plus récemment, l'étude du corps entier en IRM s'est avérée possible, grâce à des progrès techniques touchant à la fois l'appareillage (mobilité de la table, antennes de surface, ...), les séquences et les modalités d'acquisition (imagerie rapide, imagerie de diffusion ...).

L'« IRM corps entier », apparue à la fin des années 1990, arrivée à maturité, enrichie des séquences dites en « imagerie de diffusion », se voit promue au premier rang des méthodes diagnostiques actuelles.

Technique d'acquisition

La séquence en écho de spin pondérée T1 est la base de l'investigation de la moelle osseuse en IRM. Elle étudie de façon rapide et reproductible le signal de la moelle osseuse, qui est principalement le reflet de sa composition en graisse et en structures cellulaires plus hydratées d'origine physiologique ou pathologique. Sensible à la diminution de la proportion de graisse au sein de la moelle osseuse lors de la colonisation tumorale, elle suffit dans la plupart des cas à détecter l'atteinte médullaire focale ou plus diffuse, avant même l'activation des ostéoclastes et ostéoblastes et donc avant l'apparition d'une ostéolyse ou d'une ostéocondensation décelable en radiographie ou en TDM (Figure 1). Ces séquences pondérées T1 ont très vite été complétées de séquences de type T2, le plus souvent acquises avec suppression du signal de la graisse ou en technique STIR, augmentant la sensibilité de la technique pour la recherche de l'infiltration médullaire [34].

L'injection de produit de contraste (chélate de gadolinium) est rarement nécessaire, utilisée lorsqu'il existe une ambiguïté d'interprétation des images pondérées T1 obtenues en contraste spontané. Ces séquences injectées s'avèrent alors utiles pour distinguer une moelle normale hyperplasique d'une infiltration myélomateuse débutante : la moelle osseuse normale ne présente en effet chez l'adulte normalement pas de rehaussement perceptible sur les images pondérées T1 réalisées après injection, alors que l'infiltration néoplasique se traduit par un rehaussement marqué qui peut être détecté visuellement ou par quantification de rehaussement de signal [37]. Cette injection de produit de contraste est parfois utilisée pour évaluer la réponse de lésions focales [38].

L'étude en IRM du rachis complet et du bassin couvre 90 % environ du capital de moelle « rouge ». C'est sur ce squelette axial que ce sont focalisés les travaux de recherche et la première vague d'utilisation clinique de l'IRM dans le MM. L'acquisition au niveau du rachis est réalisée dans le plan sagittal, à hauteur des segments cervico-thoracique et lombo-sacré, et comprend classiquement des coupes sagittales pondérées T1 et STIR. A à hauteur du bassin, l'acquisition est réalisée dans un plan coronal (coupes frontales T1) (Figure 1). L'intérêt de l'imagerie du bassin doit être souligné : elle augmente non seulement la proportion de moelle hématologiquement active investiguée, mais permet aussi de détecter des lésions à risque de fracture, par exemple au sein des fémurs proximaux, ou de repérer des lésions pouvant faire l'objet d'une biopsie ciblée en cas d'ambiguïté diagnostique.

L'IRM corps entier correspond à l'acquisition consécutive d'images en haute résolution sur des segments limités du corps, qui sont ensuite fusionnées par un outil informatique. Elle constitue l'approche actuelle à privilégier pour étudier le MM en IRM. Elle permet la couverture de l'ensemble du squelette, souvent limitée à

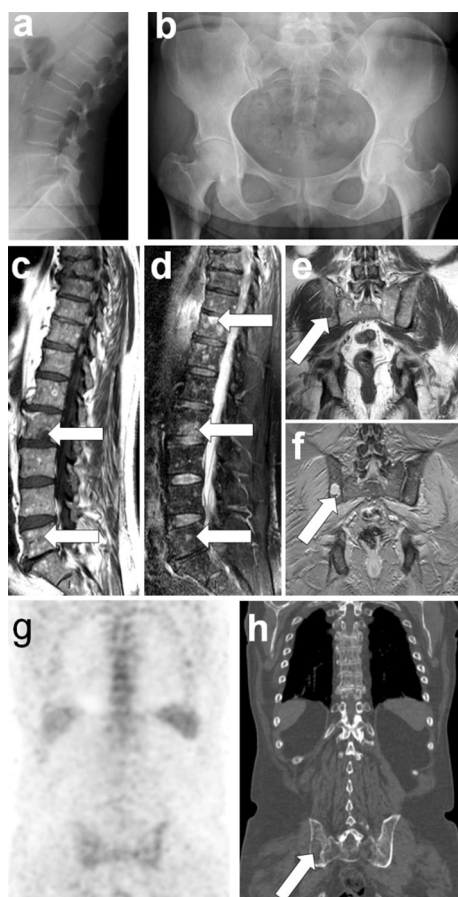


FIG. 1. — Myélome multiple chez un patient de 57 ans : stade 1A selon la classification de Durie et Salmon, de stade 2 suivant l'International Staging System : confrontation des méthodes d'imagerie.

Le bilan radiographique standard (a et b illustrant la colonne lombaire et le bassin) est négatif.

L'IRM du squelette axial (c-f) montre de multiples foyers de remplacement médullaire au niveau de la colonne dorso-lombaire (flèches en c et d) et du bassin (flèches en e et f), indiquant selon les méthodes modernes de stadification une maladie avancée (Durie et Salmon PLUS, IMWG).

La TEP/TDM au 18 fluorodéoxyglucose (g, h) ne montre pas de foyer hypermétabolique (g) ; la seule observation positive est l'existence d'un foyer lytique iliaque postérieur droit (flèche en h).

une étude couvrant le corps de la tête à mi-fémurs (plutôt que de la tête aux pieds), ce qui permet de réduire la durée de l'examen et étudie de façon suffisante les territoires concernés par l'infiltration médullaire néoplasique. Un examen IRM corps entier combine typiquement des séquences dites anatomiques, correspondant aux pondérations classiques T1 et STIR, déjà utilisées dans les bilans IRM limités

au squelette axial, et des séquences dites en imagerie de diffusion (DWI), qui sensibilisent l'examen à la détection de l'atteinte osseuse, en permettent une approche quantitative, et apparaissent cardinales pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Ces deux types de séquences, reposant sur des principes physiques tout à fait différents (remplacement médullaire pour les séquences anatomiques, altération des mouvements de l'eau libre pour les séquences de diffusion), se complètent : l'imagerie de diffusion, grâce au contraste élevé qu'elle offre entre les lésions et leur environnement, « attire le regard » sur ces lésions, à la façon d'un examen de médecine nucléaire (scintigraphie ou TEP) et apporte une dimension « fonctionnelle » ou métabolique à l'examen d'imagerie (Figure 2). Elle évalue les propriétés de diffusion des molécules d'eau et reflète la richesse cellulaire et l'intégrité des membranes cellulaires. Elle en étudie les variations au cours du temps, en particulier lors du traitement. L'imagerie « anatomique » permet la localisation des lésions et de reconnaître les quelques observations faussement positives (angiomes, tassement ostéoporotique, pathologie dégénérative) de l'imagerie de diffusion [39].

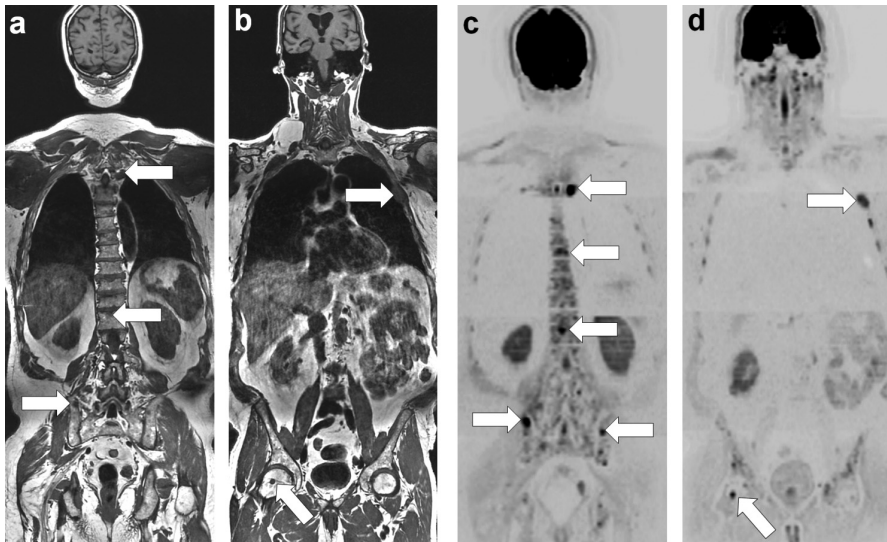


FIG. 2. — Myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez un patient de 63 ans : bilan IRM corps entier.

Coupes frontales T1 (a, b) et imagerie de diffusion (c, d) : multiples foyers de remplacement médullaire au sein de la colonne dorso-lombaire et du bassin (flèches en a et c), du gril costal et de la tête fémorale droite (flèches en b et d) signant une maladie de stade avancé nécessitant une prise en charge thérapeutique.

Sémiologie de l'atteinte myélomateuse en IRM

L'atteinte de la moelle osseuse dans le MM peut présenter plusieurs aspects en IRM, observés tant sur les examens limités au squelette axial que sur les bilans couvrant le corps entier.

L'infiltration médullaire peut être focale, caractérisée par la présence de foyers de signal plus ou moins abaissé en pondération T1, élevé en pondération T2 avec suppression du signal de la graisse et STIR, présentant un rehaussement sur les séquences T1 réalisées après injection, et de signal intense en imagerie de diffusion. Plus rarement, les lésions myélomateuses présentent un aspect spontanément intense en signal T1 qui peut rendre leur détection difficile, du fait du signal spontanément élevé de la moelle osseuse normale en raison de son contenu graisseux. L'infiltration médullaire peut être diffuse, se caractérisant par un abaissement diffus du signal de la moelle en pondération T1 (son signal devient alors inférieur à celui des disques intervertébraux et muscles paraspinaux), son élévation en pondération T2 ou STIR, un rehaussement marqué après injection de gadolinium, et des anomalies diffuses en imagerie de diffusion. Les tableaux d'infiltration diffuse et focale peuvent coexister. Un aspect « micronodulaire » ou « poivre et sel » est parfois rencontré, caractérisé par l'existence de multiples foyers nettement infracentimétriques de signal médullaire anormal.

Il faut souligner que la moelle osseuse peut garder un aspect tout à fait normal dans le MM, chez 50 à 75 % des patients présentant une forme débutante (stade 1 ou myélome indolent), mais également chez 20 % des patients présentant une maladie avancée (stade 3), et ce malgré la démonstration d'une plasmocytose anormale à la biopsie osseuse. Cet aspect de signal médullaire préservé résulte très vraisemblablement d'une altération insuffisante de l'équilibre physiologique entre cellules normales et cellules tumorales au sein de la moelle osseuse en cas d'infiltration plasmocytaire « interstitielle » limitée [40, 41].

RÔLES ET INDICATIONS DE L'IRM DANS LE MM

Indépendamment des systèmes de stadification, l'IRM est la technique de choix pour la mise au point de toute rachialgie ou symptôme neurologique chez un patient atteint de MM connu. Dans le cadre d'une approche systématique pour la stadification de la maladie chez un patient asymptomatique, elle s'inscrit de plus en plus souvent en première ligne, se substituant au BRS. Elle a également un intérêt pronostique.

Évaluation du patient symptomatique

Dans la pratique clinique actuelle, l'IRM est l'imagerie de première ligne à utiliser en cas de suspicion de complication rachidienne du MM comme le tassement vertébral,

l'extension extraosseuse épidurale notamment, et la compression radiculaire ou médullaire. L'examen IRM doit couvrir l'ensemble de la colonne vertébrale, en raison du caractère diffus de la maladie et de la coexistence possible de plusieurs localisations ou complications [42]. Elle comprend les séquences classiques pondérées T1, T2, éventuellement complétées par des séquences pondérées T1 réalisées après injection de gadolinium.

L'IRM permet de distinguer, de façon plus fiable que les radiographies et la TDM, le caractère bénin, ostéoporotique simple, ou au contraire malin, tumoral, d'un tassement vertébral [43, 44]. Le MM représente à cet égard un cas particulier, par rapport à la maladie métastatique où les tassements associés à la maladie sont typiquement tumoraux. L'application au MM des critères permettant de distinguer des tassements bénins ou malins montre ainsi que près de deux tiers des tassements observés dans le MM présentent un aspect « bénin » et sont liés à l'ostéoporose diffuse caractéristique de la maladie, et qu'un tiers seulement de ces tassements présente un aspect franchement tumoral malin [16]. Le caractère fréquemment « bénin » des tassements — survenant à hauteur d'une vertèbre présentant un signal médullaire normal — rend souvent illusoire la prédiction du niveau de survenue d'un tassement lors de l'évaluation itérative du rachis en IRM [45].

Détection systématique de l'atteinte médullaire : stadification et quantification

Le rôle de l'IRM chez un patient suspect de MM consiste à rechercher d'éventuelles lésions médullaires dont la présence définit un stade avancé de la maladie.

La quantification des lésions focales et la détermination du type d'infiltration médullaire (focale, diffuse, mixte focale et diffuse) est importante : le nombre de lésions (inférieur à 5 ; entre 5 et 20 ; supérieur à 20) constitue la base de la stadification de Durie-Salmon PLUS (Figure 1). Cette approche quantitative est également importante pour l'évaluation pronostique (cf. infra).

L'existence d'une seule lésion d'un diamètre supérieur à 0,5 cm conduit au diagnostic de MM symptomatique selon les recommandations de l'IMWG [9]. En cas de doute, un examen de suivi peut être proposé.

L'imagerie de diffusion permet une quantification de la « charge tumorale », sur base de la proportion de tissu squelettique présentant une altération marquée d'un paramètre mesurable, le coefficient moyen de diffusion (ADC en anglais), signant une infiltration néoplasique ; la mesure de ce paramètre permet non seulement la détection de l'infiltration médullaire, mais aussi sa quantification et l'évaluation globale de sa réponse au traitement [46, 47].

Pronostic clinique et biologique

L'incorporation de l'imagerie dans la stadification initiale des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué est fondée sur l'observation de la valeur pronostique péjorative de la détection d'une atteinte osseuse par ces techniques. Ceci aussi

bien pour les radiographies standards dans la stadification historique de Durie et Salmon [7] que pour l'IRM dans les systèmes de stadification plus récents [9].

Dans le MM, l'IRM a de façon répétée fait la preuve de sa valeur pronostique, tant dans les formes débutantes asymptomatiques que dans les formes avancées. Dans les formes débutantes (MGUS, myélome indolent, stade 1) pour lesquelles la plupart des patients présente une moelle osseuse d'aspect en IRM, la découverte de lésions focales, voire d'une infiltration diffuse, traduit un risque élevé de progression rapide vers un stade avancé de MM symptomatique nécessitant une prise en charge thérapeutique [4, 35, 48]. Dans les stades avancés, l'existence d'un nombre élevé de lésions focales ou d'une infiltration diffuse de la moelle osseuse en IRM a une valeur péjorative en termes de survie [5, 36, 49]. L'aspect de la moelle osseuse en IRM au moment du diagnostic est corrélé au risque de survenue de complications osseuses, en particulier de tassements vertébraux : les patients présentant un nombre élevé de lésions focales ou un tableau d'infiltration médullaire diffuse sont à risque nettement majoré [50].

La valeur pronostique de l'IRM est très importante dans le plasmocytome solitaire : cette maladie est caractérisée par l'existence d'un foyer plasmocytaire unique sur le bilan radiographique, en l'absence de signes de maladie systémique (pas de pic monoclonal sérique, moins de 5 % de plasmocytes à la biopsie médullaire ...). L'étude du squelette axial ou du corps entier en IRM montre que près de 80 % de ces patients présentent d'emblée une maladie multifocale et suggère ainsi le caractère insuffisant de la seule approche thérapeutique ciblée et isolée (radiothérapie) du foyer présumé unique [51].

L'IRM semble avoir une valeur pronostique chez les patients traités par transplantation médullaire : la sévérité des anomalies décelées avant traitement et surtout la persistance d'anomalies après chimiothérapie d'induction ont une valeur péjorative en termes de réponse thérapeutique et de survie [52, 53].

COMPARAISON DE L'IRM AUX AUTRES TECHNIQUES

Dès son avènement, l'IRM a été comparée au « standard » que représentait le BRS pour la détection de l'atteinte myélomateuse. Les études précoces ont montré qu'« à territoire égal », l'IRM montrait plus de lésions que les radiographies, en particulier à hauteur de la colonne vertébrale et du bassin ; néanmoins, un bilan IRM limité à ce squelette axial ne suffit pas pour remplacer le BRS, en raison notamment de la rentabilité diagnostique que représentaient les radiographies du crâne et du gril costal [54, 55]. De multiples travaux ont par la suite montré la supériorité de l'IRM corps entier par rapport au BRS [47, 56, 57]. L'IRM corps entier a été comparée à la TDM « corps entier ». L'IRM semble l'emporter en termes de détection de l'atteinte médullaire [58]. Elle l'emporte surtout dans l'optique d'une évaluation de la réponse thérapeutique, pour laquelle s'avère bien plus performante que la TDM (persistance des foyers ostéolytiques malgré la réponse médullaire).

L'IRM corps entier représente avec la TEP/TDM la technique de choix pour l'imagerie actuelle du MM. Les comparaisons entre ces techniques se poursuivent [59, 60]. La première semble l'emporter en termes de détection lésionnelle, en particulier en cas de maladie de faible volume ou au contraire diffuse [61] (Figure 1). La seconde semble surtout revêtir un intérêt pour l'évaluation de la réponse thérapeutique : des lésions « cicatricielles » pourraient ainsi persister sur les bilans IRM réalisés dans le décours thérapeutique précoce, alors que la TEP/TDM objective très vite une extinction de l'activité métabolique [62].

RÉFÉRENCES

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15:e538-e48.
- [2] Ghobrial IM, Landgren O. How I treat smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2014; 124:3380-8.
- [3] Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer growth and metastasis*. 2014;7:33-42.
- [4] Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:1606-10.
- [5] Mouloupoulos LA, Gika D, Anagnostopoulos A, Delasalle K, Weber D, Alexanian R, et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16:1824-8.
- [6] Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Datsis I, Weber D, Delasalle K, Gika D, et al. Imaging of myeloma bone disease-implications for staging, prognosis and follow-up. *Acta oncologica*. 2000;39:823-7.
- [7] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36:842-54.
- [8] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23:3412-20.
- [9] Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE, et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33:657-64.
- [10] Durie BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: description of Durie/Salmon plus staging system. *European journal of cancer*. 2006;42:1539-43.
- [11] NICE guidelines. Myeloma: diagnosis and management 2016 [En ligne] Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations> (consulté le 22 mai 2018)
- [12] Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clinic proceedings*. 1975;50:29-40.
- [13] Galson DL, Silbermann R, Roodman GD. Mechanisms of multiple myeloma bone disease. *BoneKey reports*. 2012;1:135.

- [14] Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: Pathophysiology of osteoblast inhibition. *Blood*. 2006;108:3992-6.
- [15] Silvestris F, Cafforio P, Calvani N, Dammacco F. Impaired osteoblastogenesis in myeloma bone disease: role of upregulated apoptosis by cytokines and malignant plasma cells. *British journal of haematology*. 2004;126:475-86.
- [16] Lecouvet FE, Vande Berg BC, Maldague BE, Michaux L, Laterre E, Michaux JL, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part I. Distribution and appearance at MR imaging. *Radiology*. 1997;204:195-9.
- [17] Collins CD. Multiple myeloma. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2010;10:20-31.
- [18] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:1545-56.
- [19] Kyle RA, Schreiman JS, McLeod RA, Beabout JW. Computed tomography in diagnosis and management of multiple myeloma and its variants. *Archives of internal medicine*. 1985; 145:1451-2.
- [20] Helms CA, Genant HK. Computed tomography in the early detection of skeletal involvement with multiple myeloma. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1982; 248:2886-7.
- [21] Princewill K, Kyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer investigation*. 2013;31:206-11.
- [22] Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, Gleeson JP, Fitzpatrick P, Byrne B, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). *Skeletal radiology*. 2009;38:225-36.
- [23] Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100:1254-66.
- [24] Hillengass J, Mouloupoulos LA, Delorme S, Koutoulidis V, Mosebach J, Hielscher T, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood cancer journal*. 2017;7:e599.
- [25] Ippolito D, Talei Franzesi C, Spiga S, Besostri V, Pezzati S, Rossini F, et al. Diagnostic value of whole-body ultra-low dose computed tomography in comparison with spinal magnetic resonance imaging in the assessment of disease in multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2017;177:395-403.
- [26] Pianko MJ, Terpos E, Roodman GD, Divgi CR, Zweegman S, Hillengass J, et al. Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20:5888-97.
- [27] Bailly C, Leforestier R, Jamet B, Carlier T, Bourgeois M, Guerard F, et al. PET Imaging for Initial Staging and Therapy Assessment in Multiple Myeloma Patients. *International journal of molecular sciences*. 2017;18.
- [28] Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. *European radiology*. 1998;8:1327-34.

- [29] Daffner RH, Lupetin AR, Dash N, Deeb ZL, Sefczek RJ, Schapiro RL. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. *AJR American journal of roentgenology*. 1986;146:353-8.
- [30] Lafforgue P, Clairet D, Chagnaud C, Toussiot E, Daumen-Legre V, Schiano A, et al. [Aspects and role of spinal MRI in the assessment of solitary plasmacytoma and multiple myeloma. Apropos of 11 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992;59:317-26.
- [31] Libshitz HI, Malthouse SR, Cunningham D, MacVicar AD, Husband JE. Multiple myeloma: appearance at MR imaging. *Radiology*. 1992;182:833-7.
- [32] Fruehwald FX, Tscholakoff D, Schwaighofer B, Wicke L, Neuhold A, Ludwig H, et al. Magnetic resonance imaging of the lower vertebral column in patients with multiple myeloma. *Investigative radiology*. 1988;23:193-9.
- [33] Mouloupoulos LA, Varma DG, Dimopoulos MA, Leeds NE, Kim EE, Johnston DA, et al. Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology*. 1992;185:833-40.
- [34] Rahmouni A, Divine M, Mathieu D, Golli M, Dao TH, Jazaerli N, et al. Detection of multiple myeloma involving the spine: efficacy of fat-suppression and contrast-enhanced MR imaging. *American Journal of Roentgenology*. 1993;160:1049-52.
- [35] Van de Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Labaisse M, Malghem J, Jamart J, et al. Stage I multiple myeloma: value of MR imaging of the bone marrow in the determination of prognosis. *Radiology*. 1996;201:243-6.
- [36] Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Malghem J, Maldague BE, Jamart J, et al. Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology*. 1998;209:653-60.
- [37] Stabler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF. Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167:1029-36.
- [38] Lecouvet FE, De Nayer P, Garbar C, Noel H, Malghem J, Maldague BE, et al. Treated plasma cell lesions of bone with MRI signs of response to treatment: unexpected pathological findings. *Skeletal radiology*. 1998;27:692-5.
- [39] Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Omoumi P, Simoni P. Diffusion-weighted MR imaging: adjunct or alternative to T1-weighted MR imaging for prostate carcinoma bone metastases? *Radiology*. 2009;252:624.
- [40] Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Maldague BE. Magnetic resonance and computed tomography imaging in multiple myeloma. *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2001;5:43-55.
- [41] Vande Berg BC, Lecouvet FE, Michaux L, Ferrant A, Maldague B, Malghem J. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematological malignancies. *European radiology*. 1998;8:1335-44.
- [42] Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y, Parker CC, Khoo V, Huddart RA, et al. Detection of occult spinal cord compression with magnetic resonance imaging of the spine. *Clinical oncology*. 2007;19:528-31.
- [43] Cuenot CA, Laredo JD, Chevret S, Hamze B, Naouri JF, Chapaux X, et al. Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology*. 1996;199:541-9.
- [44] Mouloupoulos LA, Yoshimitsu K, Johnston DA, Leeds NE, Libshitz HI. MR prediction of benign and malignant vertebral compression fractures. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6:667-74.

- [45] Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Jamart J, Maldague BE, Malghem J. Development of vertebral fractures in patients with multiple myeloma: does MRI enable recognition of vertebrae that will collapse? *Journal of computer assisted tomography*. 1998;22:430-6.
- [46] Messiou C, Giles S, Collins DJ, West S, Davies FE, Morgan GJ, et al. Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI. *The British journal of radiology*. 2012; 85:e1198-203.
- [47] Giles SL, Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Simpkin CJ, West S, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology*. 2014; 271:785-94.
- [48] Merz M, Hielscher T, Wagner B, Sauer S, Shah S, Raab MS, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28:1902-8.
- [49] Walker R, Barlogie B, Haessler J, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy JD, Jr., et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:1121-8.
- [50] Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Michaux JL, Lehmann F, Maldague BE, et al. Vertebral compression fractures in multiple myeloma. Part II. Assessment of fracture risk with MR imaging of spinal bone marrow. *Radiology*. 1997;204:201-5.
- [51] Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, Fuller L, Libshitz HI, Alexanian R. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11:1311-5.
- [52] Lecouvet FE, Dechambre S, Malghem J, Ferrant A, Vande Berg BC, Maldague B. Bone marrow transplantation in patients with multiple myeloma: prognostic significance of MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176:91-6.
- [53] Mosebach J, Shah S, Delorme S, Hielscher T, Goldschmidt H, Schlemmer HP, et al. Prognostic significance of tumor burden assessed by whole-body magnetic resonance imaging in multiple myeloma patients treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2018; 103:336-43.
- [54] Lecouvet FE, Malghem J, Michaux L, Maldague B, Ferrant A, Michaux JL, et al. Skeletal survey in advanced multiple myeloma: radiographic versus MR imaging survey. *British journal of haematology*. 1999;106:35-9.
- [55] Bauerle T, Hillengass J, Fechtner K, Zechmann CM, Grenacher L, Moehler TM, et al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology*. 2009;252:477-85.
- [56] Ghanem N, Lohrmann C, Engelhardt M, Pache G, Uhl M, Saueressig U, et al. Whole-body MRI in the detection of bone marrow infiltration in patients with plasma cell neoplasms in comparison to the radiological skeletal survey. *European radiology*. 2006;16:1005-14.
- [57] Giles SL, deSouza NM, Collins DJ, Morgan VA, West S, Davies FE, et al. Assessing myeloma bone disease with whole-body diffusion-weighted imaging: comparison with x-ray skeletal survey by region and relationship with laboratory estimates of disease burden. *Clinical radiology*. 2015;70:614-21.
- [58] Baur-Melnyk A, Buhmann S, Becker C, Schoenberg SO, Lang N, Bartl R, et al. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;190:1097-104.
- [59] Dyrberg E, Hendel HW, Al-Farra G, Balding L, Logager VB, Madsen C, et al. A prospective study comparing whole-body skeletal X-ray survey with 18F-FDG-PET/CT, 18F-NaF-PET/CT and whole-body MRI in the detection of bone lesions in multiple myeloma patients. *Acta Radiol Open*. 2017;6:2058460117738809.

- [60] Moreau P, Attal M, Caillot D, Macro M, Karlin L, Garderet L, et *al.* Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35:2911-8.
- [61] Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, et *al.* A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:50-5.
- [62] Sachpekidis C, Mosebach J, Freitag MT, Wilhelm T, Mai EK, Goldschmidt H, et *al.* Application of (18)F-FDG PET and diffusion weighted imaging (DWI) in multiple myeloma: comparison of functional imaging modalities. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;5:479-92.