

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

**IMPACT DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE
POSITRONS DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE
DES FIEVRES D'ORIGINE INDETERMINEE OU DES
SYNDROMES INFLAMMATOIRES NUS CHEZ L'ADULTE
IMMUNOCOMPETENT**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2012

par

Anne CYPierre

Née le 27 novembre 1982, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur E. VIDALPrésidente
Mme le Professeur A.L. FAUCHAISJuge
Mr le Professeur P. WEINBRECKJuge
Mr le Professeur J. MONTEIL.....Juge
Mr le Docteur K.H. LYDirecteur

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2012

THESE N°

**IMPACT DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE
POSITRONS DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE
DES FIEVRES D'ORIGINE INDETERMINEE OU DES
SYNDROMES INFLAMMATOIRES NUS CHEZ L'ADULTE
IMMUNOCOMPETENT**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 26 octobre 2012

par

Anne CYPPIERRE

Née le 27 novembre 1982, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur E. VIDALPrésidente
Mme le Professeur A.L. FAUCHAISJuge
Mr le Professeur P. WEINBRECKJuge
Mr le Professeur J. MONTEIL.....Juge
Mr le Docteur K.H. LYDirecteur

TABLEAU DE FACULTE



DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (SUR. 31.08.2014)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (SUR. 31.08.2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (C.S)	MEDECINE INTERNE
FEISS Pierre (SUR. 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION

FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (C.S)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe (C.S)	REANIMATION

VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Madame le professeur Elisabeth VIDAL-CATHALA,
Professeur des universités de Médecine Interne,
Médecin des hôpitaux,
Présidente de thèse,

Vous m'avez confié ce travail. J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances et je vous remercie de m'avoir épaulée dans la réalisation de cette thèse. Ce fut un honneur pour moi de travailler à vos côtés. J'ai pu, tout au long de mon cursus, apprécier votre dynamisme, votre disponibilité, votre écoute et vos grandes compétences professionnelles.

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je vous en remercie et vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le professeur Anne-Laure FAUCHAIS,
Professeur des universités de Médecine Interne,
Médecin des hôpitaux, chef de service,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger ce travail. Ce fut un plaisir de travailler avec toi où j'ai pu apprécier tes compétences, ta rigueur, et ta bonne humeur.

Trouve ici l'expression de la sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK,
Professeur des universités de Maladies infectieuses,
Médecin des hôpitaux, chef de service,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail et de faire partie de ce jury. J'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement et votre accueil chaleureux dans le service. Vous me faites confiance pour la suite et j'espère ne pas vous décevoir.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le professeur Jacques MONTEIL,
Professeur des universités de Médecine Nucléaire,
Médecin des hôpitaux, chef de service,

Vous avez porté un intérêt à cette thèse et me faites l'honneur de la juger.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Monsieur le docteur Kim Heang LY,
Médecin des hôpitaux,
Directeur de thèse,

Merci pour ton aide dans la préparation de cette thèse, pour ton soutien et pour tes conseils apportés tout au long de ce travail. En travaillant avec toi j'ai pu apprécier ta qualité de médecin et tes connaissances cliniques. Tu as grandement contribué à ma formation pendant toutes ces années.

Soit assuré de mon amitié et de ma profonde estime.

J'aimerais remercier plus particulièrement les personnes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler :

- Mr Eric DENES, Mme Sophie DUCROIX-ROUBERTOUX : vous avez réussi, lors de mon passage en 6^e année à me transmettre le virus de l'infectiologie. Je vous remercie pour votre enseignement, votre présence, pour la qualité de votre travail et pour la confiance que vous me faites. Vous réussissez à combiner la vie professionnelle et personnelle d'une façon que j'admire. Eric, merci pour ton aide à la réalisation « technique » de ma thèse.
- Mme Pauline PINET, Mme Claire GENET, et Mme Hélène DUROX : merci pour votre présence à mes cotés, vos conseils, votre bonne humeur. C'est un plaisir de travailler avec vous et je suis ravie que cela se poursuive encore un an.
- Mr Guillaume GONDRAN, Mme Holy BEZANAHARY : j'ai énormément appris à vos côtés au cours de mon internat. La transmission de vos connaissances, votre expérience médicale et votre rigueur m'ont été d'une grande aide.
- Mme Loustaud-Ratti : j'ai pu apprécier lors de mon passage en médecine interne mais aussi lors du travail sur le projet « amyloscan » votre disponibilité, vos compétences professionnelles et votre dynamisme. Vous m'avez fait connaître la recherche clinique et je vous en remercie.

Cette thèse est également pour moi l'occasion de remercier toutes les personnes qui ont grandement contribué à ma formation en tant que médecin:

- Mr FRANCOIS Bruno
- Mr DUGARD Antony
- Mr REROLLE Jean-Philippe
- Mr BARRAUD Olivier
- Mr ROGEZ Jean Philippe
- Mme QUINTARD-LACOUR Céline
- Mme MAUSSET Jeanine

A tous mes co-internes auprès de qui mon internat est passé si vite: merci à Yvan, Nizar, Katel, Alexandre, Romain, Antoine, Mathieu, Elodie, Nath, Greg, Lionel, Rémy, Thomas.

Merci à tout le personnel de médecine interne et de maladies infectieuses : vous m'avez rapidement intégrée dans vos équipes et travailler à vos côtés s'est avéré facile et fut un plaisir quotidien.

A mes parents : vous avez cru en moi, vous m'avez toujours soutenu et j'ai pu compter sur vous quelles que soient les circonstances. Vous m'avez permis d'être ce que je suis aujourd'hui. Pour tout cela je vous remercie et vous dédie cette thèse.

A mes grands parents, pour votre soutien inconditionnel, votre gentillesse, votre générosité et votre présence à mes côtés, je vous dédie cette thèse, avec toute mon affection.

A mon frère Antoine, qui malgré la distance qui nous sépare, reste présent dès que j'en ai besoin. Je te remercie pour ta franchise et ton soutien et te souhaite plein de bonheur pour l'avenir.

A Delphine, merci pour ton amitié depuis toutes ces années, pour ton soutien, ta gentillesse et ta joie de vivre. Pour tous les bons moments partagés ensemble et pour tous ceux à venir, merci.

A Emilie, en témoignage de notre longue amitié. Merci de m'avoir encouragé, supportée et de m'avoir changé les idées lorsque j'en avais besoin.

A Nathalie, merci pour tous ces moments passés sur un terrain, autour d'un thé ou à l'hôpital.

A Yvan : merci pour tous ces moments passés ensemble et pour les « pauses » du 6^e étage. Merci pour tout ce que tu m'a appris, pour ton écoute et ta franchise. Ta motivation pour le travail et l'écriture est contagieuse et je t'en remercie.

A Nizar, merci pour ta gentillesse, ta compétence, ta rigueur, ton humour. Ce semestre passé en ta compagnie fut un plaisir pour moi. Et un remerciement tout particulier pour ta thèse passée quelques mois plus tôt !

Enfin, merci à Jérémie. Merci pour ta patience, ton aide et ton soutien de tous les jours sans lesquels cette thèse ne serait pas ce qu'elle est aujourd'hui. Tu as changé tant de choses dans ma vie, merci pour tout le bonheur que tu m'as apporté et, j'en suis sûre, qu'il reste à venir. Cette thèse t'est dédiée.

SOMMAIRE

<u>TABLEAU DE FACULTE</u>	4
<u>REMERCIEMENTS</u>	10
<u>ABREVIATIONS</u>	18
<u>INTRODUCTION</u>	19
<u>1^{ère} partie : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	20
I. FIEVRES ET SYNDROMES INFLAMMATOIRES D'ETIOLOGIE INCONNUE.....	21
A. Définitions.....	21
B. Les étiologies	25
C. Stratégie diagnostique	35
II. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS	50
A. Introduction.....	50
B. Principes généraux	50
C. Principes de la TEP en clinique	58
III. APPLICATION CLINIQUE DE LA TEP	62
A. Utilisation en oncologie	62
B. Utilisation en cardiologie	66
C. Utilisation en neurologie.....	66
D. Utilisation dans les pathologies infectieuses et inflammatoires non infectieuses.....	66
IV. RATIONNEL SCIENTIFIQUE.....	84
<u>2^{ème} partie : MATERIEL ET METHODES</u>	88
I. TYPE D'ETUDE	89
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	89
A. Objectif principal	89

B. Objectifs secondaires	89
III. CENTRES INVESTIGATEURS	89
IV. POPULATION ETUDIEE	90
A. Critères d'inclusion.....	90
B. Critères de non inclusion.....	91
V. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	92
A. Bilan de pré-inclusion.....	92
B. Inclusion.....	93
C. Bilan de troisième intention.....	94
D. Suivi des patients	94
VI. SCHEMA DE L'ETUDE.....	95
VII. CRITERES D'EVALUATION.....	96
A. Critère principal.....	96
B. Critères secondaires	96
VIII. ANALYSE STATISTIQUE	97
<u>3^{ème} partie : RESULTATS</u>	98
I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE NOTRE COHORTE.....	99
II. DONNEES PARA-CLINIQUES DE NOTRE COHORTE.....	104
A. Données biologiques	104
B. Examens complémentaires	106
C. Biopsies.....	106
III. ETIOLOGIES.....	109
IV. LA TEP ET LA TDM	111
A. Rentabilité diagnostique.....	112
B. Apport de la TEP et la TDM en fonction des étiologies.....	113
C. Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives	115
D. Variables influençant les résultats de la TEP.....	116

E.	Apport de la TEP et la TDM en fonction des critères d'inclusion.....	118
F.	Etiologies mises en évidence en fonction des critères d'inclusion.....	118
V.	EVOLUTION ET SUIVI.....	120
A.	Données à 6 mois.....	120
B.	Devenir des patients avec une TEP normale.....	121
	<u>4^e partie : DISCUSSION</u>	122
I.	COMPARAISON A LA LITTERATURE	125
A.	Méthodologie	125
B.	Critères d'inclusion et définition des FUO	126
C.	Bilan initial	126
II.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE NOTRE COHORTE.....	127
A.	Caractéristiques cliniques.....	127
B.	Caractéristiques biologiques	128
C.	Examens anatomopathologiques.....	129
III.	LES ETIOLOGIES DES FUO	130
IV.	LA TEP.....	132
A.	Apport diagnostique.....	132
B.	La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative	134
V.	APPORT DE LA TEP PAR RAPPORT AU SCANNER.....	135
VI.	FACTEURS INFLUENÇANT LES RESULTATS DE LA TEP	136
VII.	LIMITES ET PERSPECTIVES.....	137
	<u>CONCLUSION</u>	138
	<u>ANNEXES</u>	139
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	145
	<u>TABLE DES MATIERES</u>	165
	<u>TABLE DES FIGURES</u>	170

<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	172
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u>	174

ABREVIATIONS

111 In : indium 111

67 Ga : gallium 67

99mTc : technétium 99m

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

BAT : biopsie de l'artère temporale

BOM : biopsie ostéo-médullaire

CMV : cytomégalovirus

CPK : créatinine phosphokinase

CRP : C réactive protéine

EBV : Epstein Barr virus

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

ECBU : examen cytobactériologique des urines

FAN : facteur anti-nucléaire

FDG : fluoro-désoxy-glucose

FN : faux négatif

FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale

FP : faux positif

FUO : fièvre d'origine indéterminée = « fever of unknown origin »

Hb : hémoglobine

IC : intervalle de confiance

IDR : intra-dermo-réaction

IRM : imagerie par résonance magnétique

IUO : inflammation d'origine indéterminée = « inflammation of unknown origin »

LDH : lactate déshydrogénase

MH : maladie de Horton

MT : maladie de Takayasu

PAN : périartérite noueuse

PBH : ponction biopsie hépatique

PCR : polymérase chain réaction

PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélisque

Se : sensibilité

Spé : spécificité

SUV : standardized uptake value

TCA : temps de céphaline activée

TEP : tomographie par émission de positons

TP : temps de prothrombine

TSH : thyroid stimulating hormone

VIH : virus de l'immunodéficiéce humaine

VN : vrai négatif

VP : vrai positif

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Les fièvres d'origine indéterminée, prolongées ou intermittentes, et les syndromes inflammatoires nus sont un important défi diagnostique pour les internistes et les infectiologues.

Les causes principalement retrouvées sont les pathologies infectieuses, néoplasiques et inflammatoires non infectieuses, mais leur diagnostic étiologique est difficile avec plus de 200 causes décrites dans la littérature. Les échecs diagnostiques sont de plus en plus fréquents avec actuellement jusqu'à 50 % de patients restant sans diagnostic dans les pays développés.

Malgré les avancées technologiques du 21^e siècle, les progrès de la microbiologie et de l'imagerie, la stratégie diagnostique reste coûteuse avec des examens complémentaires nombreux. La recherche de point d'appel clinique ou paraclinique est fondamentale pour orienter les examens complémentaires suivants. Cependant en cas de fièvre sans point d'appel clinique, aucune stratégie diagnostique ni aucun algorithme ne sont pour l'instant validés (1,2).

Depuis le début des années 2000, l'intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) dans ces pathologies est étudié. Sa rentabilité diagnostique semble intéressante avec une contribution diagnostique dans 16 à 69% des cas selon les études (3-11). Cependant, peu de séries sont prospectives et les effectifs sont généralement limités.

Nous avons mis en place une étude prospective multicentrique afin d'évaluer la rentabilité diagnostique de la TEP, sa sensibilité et sa spécificité dans les fièvres d'origine indéterminée et les syndromes inflammatoires nus chez les patients adultes non immunodéprimés.

1^{ère} partie :

DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I. FIEVRES ET SYNDROMES INFLAMMATOIRES

D'ETIOLOGIE INCONNUE

A. Définitions

1. La fièvre

La recherche d'un état fébrile est une étape de l'examen clinique connue depuis l'antiquité mais ce n'est qu'en 1624 que le thermomètre est inventé par Jean LEURECHON. Depuis, la recherche d'une fièvre est d'usage courant dans le milieu médical.

Il n'existe pas actuellement de définition universellement admise de la fièvre, notamment du fait des variations inter et intra-individuelles, et des modifications en fonction du site de mesure.

La *Brighton Collaboration Fever Working Group* s'accorde à définir la fièvre comme une température corporelle supérieure ou égale à 38°, et ce, quelles que soient les modalités de mesure, l'âge ou les conditions environnementales (12).

L'Organisation Mondiale de la Santé, de son côté, considère comme fièvre une température axillaire supérieure ou égale à 37.5°.

La température chez l'adulte subit de nombreuses variations physiologiques selon :

- l'activité génitale chez la femme
- la grossesse
- le rythme nyctéméral
- l'alimentation
- le stress
- l'activité physique
- la température ambiante

2. Les fièvres prolongées d'origine indéterminée

Les fièvres prolongées d'origine indéterminée (ou fever of unknown origin (FUO) pour les anglo-saxons) ont été définies pour la première fois en 1961 par Petersdorf et Beeson (13). Les critères retenus étaient :

- une température supérieure à 38,3°C, mesurée à plusieurs reprises
- une évolution de plus de 3 semaines
- et restant sans diagnostic après une semaine d'hospitalisation.

A l'époque, les investigations étaient limitées avec quelques examens de bactériologie, certaines sérologies, l'intradermoréaction, la radiographie pulmonaire et l'urographie intraveineuse. En seconde intention étaient réalisées la laparoscopie et les biopsies.

La durée d'évolution de 3 semaines permettait d'écarter les étiologies virales, les fièvres post opératoires et les fièvres de résolution spontanée (14).

Dès lors, cette définition a permis la réalisation d'études comparatives dans toutes les régions du globe, dans des populations particulières et une prise en charge plus standardisée.

Au début des années 1990, devant le coût important de l'hospitalisation et l'évolution des pratiques médicales avec la possibilité de réaliser la plupart des examens en externe, Durach et Street ont révisé la définition. La semaine d'hospitalisation n'est plus nécessaire et peut être raccourcie à une hospitalisation de 3 jours ou remplacée par 3 consultations avec des investigations « appropriées » réalisées en externe (15).

Les critères révisés sont alors :

- une température supérieure à 38,3°C, mesurée à plusieurs reprises
- une évolution de plus de 3 semaines
- et restant sans diagnostic 3 jours d'hospitalisation ou 3 consultations réalisées par des équipes expertes.

A cette époque, outre les progrès de la microbiologie, les investigations comprennent en plus les échographies et la tomodensitométrie (TDM).

Ils ont également proposé une division des FOU en 4 catégories (15) :

- FOU classiques
- FOU neutropéniques : critères classiques de FOU + taux de polynucléaires neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$
- FOU nosocomiales : critères classiques de FOU + patients hospitalisés et affection ni présente ni en phase d'incubation à l'admission
- FOU et VIH : critères classiques de FOU + infection par le VIH confirmée

Dans ces trois derniers groupes, les étiologies sont surtout infectieuses ou médicamenteuses et nécessitent une prise en charge particulière en raison du risque vital avec un traitement probabiliste antimicrobien et antifongique.

3. Les fièvres intermittentes

La littérature concernant les fièvres intermittentes est beaucoup plus pauvre que pour les fièvres prolongées.

Elles ont été étudiées pour la première fois à la fin des années 40 par Reimann (16) qui les rassemble sous le terme de « maladies périodiques » et les définit comme des affections d'étiologie inconnue caractérisées par des douleurs abdominales, des arthrites et une hyperthermie survenant avec une récurrence de 7 jours ou un multiple de 7 jours. Le terme de « fièvre périodique » est retenu en 1961 par Petersdorf et Beeson (13).

Ce n'est qu'en 1993 que Knockaert propose une définition des fièvres intermittentes, comprenant de nombreuses étiologies dont les « fièvres périodiques » (17). Elles sont définies par :

- critères habituels de FOU de Petersdorf
- épisodes répétés d'hyperthermie avec intervalles libres d'au moins 2 semaines au cours desquels il existe une rémission de la maladie sous jacente apparente

4. Les syndromes inflammatoires inexpliqués

Le terme d'inflammation d'origine indéterminée à été beaucoup étudié mais une définition claire est seulement proposé en 2009 par l'équipe Belge de Vanderschueren (18). Les critères sont :

- une évolution d'au moins 3 semaines
- une température $< 38,3^{\circ}\text{C}$
- une élévation des paramètres de l'inflammation à au moins 3 reprises avec CRP > 30 mg/L et/ou une VS $> \text{âge}/2$ pour les hommes ou $(\text{âge} + 10) / 2$ pour les femmes
- Absence de diagnostic malgré des explorations complémentaires après 3 jours d'hospitalisation ou 3 consultations réalisées par des équipes expertes.

5. Dans la littérature

Les critères classiquement utilisés par les auteurs dans la littérature sont :

- pour les fièvres prolongées d'origine indéterminées :
 - o Les critères de Durach et Street :
 - une température supérieure à $38,3^{\circ}\text{C}$, mesurée à plusieurs reprises
 - une évolution de plus de 3 semaines
 - et restant sans diagnostic 3 jours d'hospitalisation ou 3 consultations réalisées par des équipes expertes.
- pour les fièvres intermittentes :
 - o Les critères de Knockaert :
 - une température supérieure à $38,3^{\circ}\text{C}$, mesurée à plusieurs reprises
 - une évolution de plus de 3 semaines
 - épisodes répétés d'hyperthermie avec intervalles libres d'au moins 2 semaines au cours desquels il existe une rémission de la maladie sous jacente apparente
 - et restant sans diagnostic après une semaine d'hospitalisation.

- pour les syndromes inflammatoires inexpliqués :
 - o Les critères de Vanderschueren :
 - une évolution d'au moins 3 semaines
 - une température < 38,3°C
 - une élévation des paramètres de l'inflammation à au moins 3 reprises avec CRP > 30 mg/L et/ou une VS > âge/2 pour les hommes ou (âge + 10)/2 pour les femmes
 - Absence de diagnostic malgré des explorations complémentaires après 3 jours d'hospitalisation ou 3 consultations réalisées par des équipes expertes.

La définition des FOU est probablement amenée à évoluer car le troisième critère comprenant la durée d'hospitalisation ou le nombre de consultations reste imprécis, introduit des biais de sélection des patients en fonction de l'expérience des équipes ou des équipements hospitaliers, et rend difficile la comparaison des séries et les méta-analyses.

B. Les étiologies

Plus de 200 étiologies ont été rapportées dans la littérature dans le cadre des FOU ou des syndromes inflammatoires nus. Il s'agit souvent de formes atypiques de maladies courantes mais il peut s'agir de maladies très rares qui sont à connaître. L'annexe 1 regroupe les principales causes de FOU rapportées dans la littérature.

Il faut cependant garder à l'esprit que certaines affections sont plus fréquemment en cause dans les FOU ou dans les syndromes inflammatoires nus (2,13-15,17,19,20). C'est le cas des lymphomes, des endocardites, des vascularites, de la maladie de Still, de la tuberculose et des granulomatoses, des fièvres médicamenteuses, et encore, dans certaines régions, de la fièvre Q et des viroses CMV et EBV qui représentent dans 2 séries plus de 50% des diagnostics (13,15,16,20,21).

1. Consensus de classification des causes

La classification n'a pas toujours été uniforme dans les différentes séries publiées mais depuis les publications d'Elizabeth de Kleijn en 1997 (22,23), les étiologies sont classées en 3 catégories principales :

- les pathologies infectieuses
- les néoplasies
- les maladies inflammatoires non infectieuses

Ces trois grandes catégories sont actuellement retrouvées dans l'ensemble des études publiées.

La 4^e catégorie regroupe les causes diverses dont les 3 pathologies principales sont les fièvres factices, les fièvres médicamenteuses et la fièvre habituelle ou dysrégulation thermique autonome (24), puis viennent les FUO non diagnostiquées.

2. Les différentes étiologies

a) Les étiologies infectieuses

Les infections restent encore, malgré une fréquence globale en actuelle diminution, responsables d'environ 20% des FUO en Europe (19). Elles sont généralement dues à un agent infectieux persistant ou à une anomalie focale ou diffuse chez l'hôte avec des infections multiples (25,26).

Les étiologies à rechercher en priorité sont, outre les abcès abdominaux en nette diminution, les fièvres canalaires, les foyers infectieux sur port de prothèses (orthopédiques ou vasculaires), les fistules entéro-vasculaires, des infections focales, les prostatites, ostéites, otites moyennes ou mastoïdites (10,14,20,22,23,27-32).

Parmi les agents infectieux, les bactéries à développement intracellulaire (brucelloses, rickettsioses, salmonelloses, yersiniose, maladie des griffes du chat, fièvre Q...) sont à évoquer en priorité. Les viroses sont rarement en cause, sauf les

formes particulières d'EBV ou de CMV (33). Certaines parasitoses peuvent être en cause dans leurs formes atypiques comme la leishmaniose ou le paludisme.

Trois affections méritent une attention particulière car encore présentes dans les séries récentes de F.U.O. En premier lieu, les endocardites, en particulier les endocardites du cœur droit, souvent décapitées par un traitement insuffisant ou les endocardites à hémocultures négatives (34). Puis la tuberculose qui peut être responsable de formes de diagnostic très difficile, avec un grand délai diagnostique. Il s'agit surtout de tuberculoses extra pulmonaires ou miliaries. Elle reste la cause infectieuse la plus fréquente en Inde, en Turquie et en Chine (35-37). Enfin, la maladie de Whipple, rare maladie multiviscérale due à *Tropheryma whipplei*, qui se présente volontiers comme une fièvre prolongée, souvent intermittente associée à des signes articulaires ou viscéraux trompeurs, avant que les signes digestifs ne la fasse évoquer (38).

b) Les étiologies tumorales

Les tumeurs sont classiquement la deuxième cause de F.U.O chez les adultes mais on constate une diminution actuelle de leur proportion, allant de 7 à 15% selon les études (10,20,21,39). En effet l'utilisation systématique de la tomodensitométrie a conduit à un diagnostic plus précoce de nombreuses néoplasies.

Les hémopathies malignes sont les plus représentées avec, en particulier, la maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens. Les autres tumeurs malignes hématologiques, telles que le myélome multiple, les myélodysplasies et les leucémies, sont moins fréquentes.

Parmi les tumeurs solides, le carcinome rénal à cellules claires, la néoplasie colique, le carcinome hépatocellulaire, les sarcomes et les tumeurs du pancréas sont les plus souvent retrouvés (20,28-31). D'exceptionnelles tumeurs bénignes ont été décrites comme le myxome de l'oreillette (40), le phéochromocytome (41), les pseudotumeurs inflammatoires ganglionnaires (42) ou spléniques.

c) Les maladies inflammatoires non infectieuses

Elles sont à évoquer systématiquement après avoir éliminé les causes infectieuses et néoplasiques. Certaines études récentes ont montré une augmentation actuelle de leur fréquence, probablement liée aux progrès des tests immunologiques et de la recherche d'auto-anticorps (20,21,24). Elles ont souvent un bruit de fond clinique similaire et aspécifique avec une altération de l'état général et une fièvre pouvant prendre différents aspects (fièvre en plateau, fièvre hectique avec sueurs et frissons, fièvre intermittente avec des intervalles libres plus ou moins longs) associées à des arthralgies, myalgies, adénopathies ou signes cutanés.

La maladie de Still est la cause la plus fréquente de F.U.O. chez les moins de 50 ans. La fièvre y prend alors volontiers une allure hectique ou peut être épisodique dans environ 1/3 des cas.

Chez les plus de 50 ans la maladie de Horton ou artérite à cellules géantes est majoritaire, représentant 5 à 10% des étiologies selon les séries (39).

Les fièvres auto inflammatoires représentent une étiologie de fièvres intermittentes dont la fréquence reste à déterminer au sein des F.U.O. car elles ont été récemment individualisées et caractérisées (43).

d) Les causes diverses

La liste des causes diverses est longue et continue à s'enrichir d'étiologies émergentes (2,26,32). Il s'agit souvent de fièvres de diagnostic difficile.

Trois causes particulières sont à évoquer dès l'interrogatoire pour ne pas être trop invasif dans la recherche du diagnostic :

- la fièvre habituelle : il s'agit de femmes jeunes dont la température est rarement supérieure à 38°C sans syndrome inflammatoire (2,20).
- les fièvres factices ou frauduleuses (44): elles sont fréquentes (jusqu'à 2% des F.U.O.) et souvent très piégeantes. Il s'agit plus souvent de manipulation du thermomètre que d'auto-inoculation de pyrogènes (plus fréquent chez les

professions paramédicales). Il faut savoir envisager les bénéfices secondaires attendus par le patient et savoir piéger en douceur le fraudeur.

- les fièvres médicamenteuses sont également fréquentes. Elles représenteraient 2,8% des événements induits par des médicaments (45) et 10% des fièvres chez les patients hospitalisés. Elles doivent être systématiquement évoquées à priori et les traitements pris doivent être, si possible, interrompus avant d'entreprendre un bilan systématique d'une fièvre prolongée. Elles peuvent résulter de divers mécanismes : altération de la thermorégulation, action pharmacologique de la drogue, réactions idiosyncrasiques, réaction d'hypersensibilité (46). La liste des médicaments potentiellement en cause est longue, et ils peuvent avoir été introduits près d'un an avant les premiers signes.

e) Les étiologies inconnues

Très paradoxalement, malgré les progrès des techniques d'explorations biologiques et d'imagerie, le pourcentage de F.U.O. restant sans diagnostic malgré des investigations approfondies est de plus en plus important. Il varie de 12 à 50% selon les études avec une augmentation progressive depuis la première étude de Petersdorf puis une relative stabilité depuis les années 1990 (tableaux 1 et 2) (10,17,20,22).

Etude	Pays	Absence de diagnostic (%)	Nombre de patients
PETERSDORF (1952-57) (13)	USA	9%	n=9/100
LARSON-PETERSDORF (1970-80) (47)	USA	16.2%	n=17/105
BARBADO (1968-1981) (48)	Espagne	21.8%	n=29/133

Tableau 1 : Séries de F.U.O. restant sans diagnostic de cause après un bilan hospitalier. Séries anciennes réalisées avant l'échographie abdominale et la tomodensitométrie.

Etude	Pays	Absence de diagnostic (%)	Nombre de patients
KNOCKAERT 1980-1989 (49)	Belgique	25.6%	n= 51/199
LORTHOLARY 1981-1988 (50)	France	16.5%	n= 17/103
BARBADO 1982-1989 (51)	Espagne	15%	n= 13/85
DE KLEIJN 1992-1994 (22)	Pays Bas	31.1%	n= 52/167
VANDERSCHUEREN 1990-1999 (21)	Belgique	53.0%	n= 98/185
ZENONE 1999-2005 (20)	France	25.7%	n= 37/144
BLEEKER-ROVERS 2003-2005 (10)	Pays Bas	51%	n= 37/73

Tableau 2 : Séries de FUO restant sans diagnostic de cause après un bilan Hospitalier. Séries plus récentes, européennes.

Les explications sont multiples. D'une part les examens microbiologiques et d'imagerie étant de plus en plus performants, les étiologies infectieuses et néoplasiques les plus évidentes sont généralement découvertes lors des trois premières semaines. Seules les pathologies les plus énigmatiques sont alors qualifiées de FUO.

D'autre part dans les années 90, ont été intégrées aux FUO les fièvres épisodiques ou intermittentes (10,17,21,22), formes particulièrement énigmatiques, souvent assez bien supportées et où l'échec diagnostique est plus fréquent que dans les FUO continues (Tableau 3).

	Fièvres récurrentes	Fièvres continues
KNOCKAERT 1992 (49)	51%	18%
DE KLEIJN 1997 (22)	50%	20%
VANDERSCHUEREN 2003 (21)	48%	26%
BLEEKER-ROVERS 2007 (10)	76%	31%

Tableau 3 : comparaison des échecs diagnostiques entre les fièvres prolongées récurrentes et les fièvres continues (52).

Au contraire, en ce qui concerne les syndromes inflammatoires nus, Vanderschueren et son équipe ont montré en 2009, en comparant 57 patients avec F.U.O. et 57 patients avec inflammation d'origine indéterminée (I.U.O.) qu'il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les étiologies retrouvées. Le pourcentage d'étiologies inconnues était également identique dans les 2 groupes (18).

Il existe actuellement des critères diagnostiques plus exigeants pour la plupart des maladies : il n'est plus question de fièvres présumées virales si elles guérissent spontanément, ou bactériennes si elles guérissent sous antibiothérapie probabiliste. Ces diagnostics nécessitent des critères microbiologiques stricts. On constate également la disparition des diagnostics physiopathologiques comme les hépatites granulomateuses ou le syndrome d'activation macrophagique qui ne sont que des orientations diagnostiques. De même, les critères de certaines affections comme la maladie de Behçet, la maladie de Still ou la pseudo polyarthrite rhizomélisque sont devenus stricts.

Le pronostic de ces patients non diagnostiqués est généralement bon avec un taux de mortalité à 5 ans estimé à 3,2% (1,28,53). Pour la plupart d'entre eux, l'évolution est favorable avec une résolution complète de la symptomatologie de F.U.O. ou du syndrome inflammatoire (dans 51 à 100% des cas selon les études (28)).

3. Evolution des étiologies

a) Evolution selon le temps

Le tableau 4 montre la proportion des grands groupes étiologiques de F.U.O. dans les études de plus de 100 patients depuis 1961 et la figure 1 montre l'évolution de ces étiologies au cours du temps dans des populations américaines ou d'Europe de l'ouest, sur 11 séries de plus de 100 cas publiées entre 1966 et 2000, totalisant plus de 1000 patients (1).

Etude (auteur et année)	Nombre de patients	Etiologies infectieuses (%)	Etiologies néoplasiques (%)	Maladies inflammatoires non infectieuses (%)	Causes diverses (%)	Absence de diagnostic (%)
Petersdorf - Beeson 1961 (13)	100	40	20	18	13	9
Jacoby 1973 (54)	128	40	20	15	17	8
Pizzo (Pédiatrique) 1975 (55)	100	52	6	20	10	12
Howard 1977 (56)	100	37	31	19	8	5
Larson 1982 (47)	105	31	31	11	11	16
Barbado 1984 (48)	133	31	18	14,5	14,5	22
Knockaert 1992 (49)	199	22,7	7	21,5	23,2	25,6
De Kleijn 1997 (23)	167	25,7	12,6	24	7,8	29,9
Jung 1999 (57) Inde	233	48,7	0,9	0,4	24	26
Kejariwal 2001 (58) Inde	100	53	17	11	5	14
Vanderschueren 2003 (21)	290	19,7	10	23,4	13,1	33,8
Zhiyong 2003 (59) Chine	208	31,8	16,8	22,1	5,3	24
Zamir 2003 (60) Israël	101	54,5	7,9	2	2,9	32,7
Tabak 2003 (61) Turquie	117	34	19	23	10	14
Habib 2004 (62) Israël	102	33,3	11,8	9,8	6,9	38,2
Zenone 2006 (20)	144	23	9,7	26,3	15,3	25,7
Sipahi 2007 (35) Turquie	857	47	15	16	6	16
Kucukardali 2008 (63) Turquie	154	34,4	14,3	30,5	5,2	15,6
Hu 2008 (64) Chine	122	35,9	12,7	32,4	4,9	14,1
Hot 2009 (65)	130	17,7	28,4	24,6	10,7	18,6
Vandershueren 2009 (18)	114	15	13	22	9,7	40,3

Efstathiou 2010 (66) Grèce	112	30,4	10,7	33,0	5,4	20,5
Efstathiou 2010 (66) Grèce	100	35	10	36	3	16
Bandyopadhyay 2011 (67) Inde	164	55	22	11	0	12

Tableau 4 : proportion des différentes catégories de causes de F.U.O dans les études de plus de 100 patients depuis 1961. Les études en gris sont réalisées hors Europe de l'ouest et Amérique du nord.

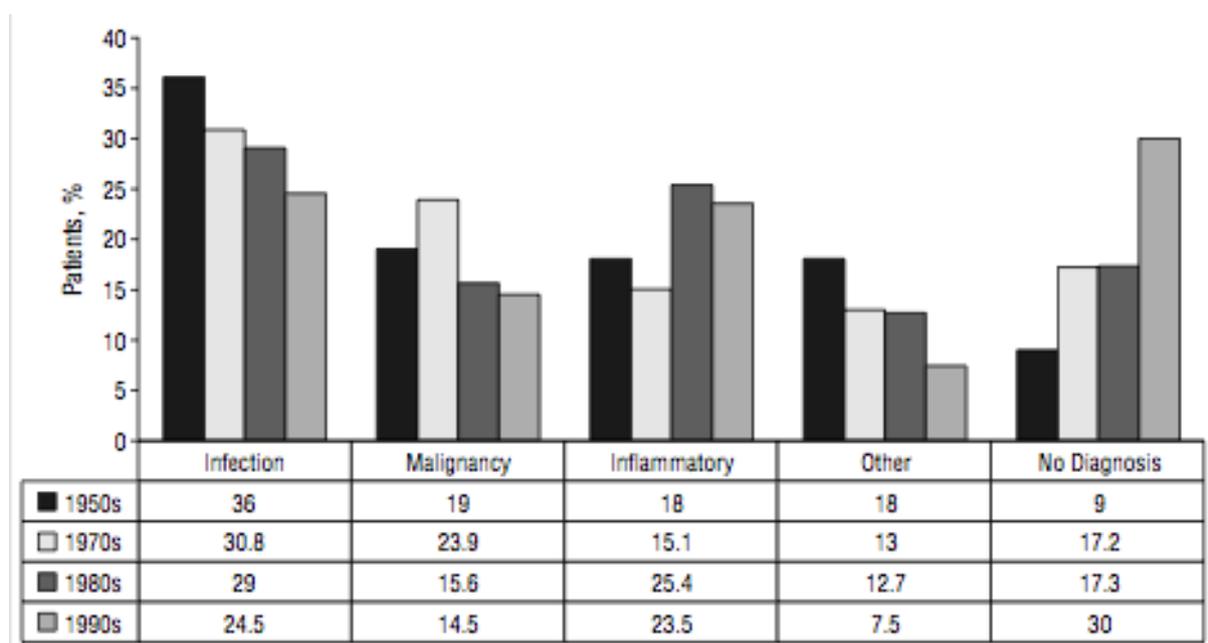


Figure 1 : évolution des étiologies des F.U.O au cours du temps depuis 1950 dans les populations américaines et d'Europe de l'ouest, selon Mourad (1).

La proportion des ces catégories, très hétérogène selon les études, a évolué avec le temps de même que les pathologies à l'intérieur de chaque groupe.

On constate ainsi depuis les années 1970, avec les progrès de l'imagerie et le développement des examens microbiologiques, une diminution du nombre d'infections et de néoplasies et une augmentation des maladies inflammatoires non infectieuses et des F.U.O non diagnostiquées (1,2,28,68).

Il existe également une diminution, voire la disparition de certaines étiologies. Par exemple l'utilisation en routine de l'échographie a permis la diminution du nombre d'abcès intra-abdominaux parmi les F.U.O, liée à leur découverte plus précoce, et la réalisation d'hémocultures systématiques a eu pour conséquence une nette diminution du

nombre des endocardites (69). En 1967 les 3 pathologies à éliminer en priorité dans les FOU étaient la fièvre typhoïde, la tuberculose et le sepsis. Les maladies inflammatoires, les collagénoses, les néoplasies, et les autres infections venaient au second plan (70). Alors que dans l'étude prospective de Knockaert dans les années 1980, les causes les plus fréquentes de FOU étaient l'artérite temporale, la tuberculose, l'infection à CMV, les abcès, les fièvres factices, la maladie de Still, et la fièvre médicamenteuse (49).

Des maladies qui étaient inconnues il y a plusieurs décennies, comme le VIH et le cytomégalo virus, sont actuellement des causes de FOU. En revanche, le rhumatisme articulaire aigu a disparu (39). Le lupus érythémateux systémique, une cause fréquente de FOU dans le passé, est maintenant plus facilement diagnostiqué par les tests sérologiques et se présente rarement comme un FOU.

b) Evolution selon les pays

Il existe une différence importante des étiologies responsables de FOU en fonction du pays ou du continent, en particulier pour les étiologies infectieuses (tableau 5). Dans une revue de la littérature menée par une équipe Turque en 2007 colligeant 857 patients présentant une FOU, 47% étaient dues à une infection dont 36,4% de tuberculoses, 12,6% de brucelloses et 10% d'endocardites infectieuses (35). A la même époque, une étude française menée par T. Zenone sur 144 patients avec FOU mettait en évidence 23% d'infections dont seulement 2 endocardites, 1 tuberculose et 1 brucellose. Les pathologies bactériennes les plus fréquentes étaient la fièvre Q chez 4 patients et les sinusites et infections dentaires chez 5 patients (20).

Région géographique	Nombre de patients	Infections (%)	Néoplasies (%)	Maladies inflammatoires non infectieuses (%)	Causes diverses (%)	Pas de diagnostic (%)
Europe	443	20.2	14	22.4	8.5	34.6
Moyen orient	857	47	14.7	15.9	5	17.9
Extrême orient	740	44.1	9.9	14	11.4	19.8
Total	2040	37.1	12.9	17.4	8.3	24.1

Tableau 5: Etiologies des F.U.O classiques dans le monde (19,35).

c) Evolution selon l'âge

Les étiologies de F.U.O varient également selon l'âge. Les infections en particulier CMV et EBV sont plus fréquentes chez les sujets jeunes, de même que les fièvres factices. Chez les plus de 50 ans prédominent l'artérite à cellules géantes et la pseudo polyarthrite rhizomélique (20). Chez les personnes de plus de 65 ans, la proportion de F.U.O non diagnostiqués est plus faible (20% en moyenne) et les causes infectieuses prédominent (40% environ) (20,28,71,72).

C. Stratégie diagnostique

Il n'existe pas actuellement de recommandations ou de consensus précis concernant la stratégie diagnostique des F.U.O. La plupart des experts s'accordent à dire que la définition devrait comporter une batterie de tests nécessaires avant d'inclure un patient dans le groupe des F.U.O, plutôt que le temps d'hospitalisation ou le nombre de consultations (2,19,73). Les explorations initiales ne sont pas clairement définies mais un minimum semble accepté par la majorité des auteurs dans les séries publiées issues d'Europe de l'ouest, d'Amérique du nord, et de Turquie (2,10,22,23,32). Dans les séries provenant d'Asie, la batterie d'examen est souvent plus minimaliste entraînant des

différences notables dans la fréquence des étiologies (19).

Bien qu'il ne soit pas exigé dans la définition, l'examen tomodensitométrique abdominal est, en raison de sa grande disponibilité, souvent réalisé en première intention dans les pays développés et dans les séries récentes, avant l'inclusion dans le groupe F.U.O.

La démarche repose classiquement quatre axes constants:

- priorité à la clinique qui permet une orientation diagnostique dans 30 à 70% des cas avec un interrogatoire précis et un examen clinique détaillé (13,19,22,23,32,74,75).
- aide de la biologie, qui ne doit pas être utilisée comme un substitut diagnostique mais comme un additif au raisonnement
- appui tactique sur l'imagerie
- recherche active précoce de sites à biopsier, puisque, in fine, l'examen d'une biopsie tissulaire permet d'établir le diagnostic dans 25 à 35 % des cas (21,32,68).

1. L'étape clinique

a) L'interrogatoire

Un interrogatoire détaillé est fondamental (54,72,76) et pour certains c'est même l'étape la plus importante dans la démarche diagnostique (39).

Il doit inclure la recherche de tous les antécédents personnels médicaux, chirurgicaux et familiaux pouvant orienter vers un diagnostic (23) en particulier la recherche de prothèses ou matériel étranger, d'intervention chirurgicale récente (28), les prises médicamenteuses chroniques et récentes (28), les vaccins, la consommation d'alcool ou de toxiques, les voyages, la profession et les expositions professionnelles, le contact avec les animaux domestiques ou non, la notion de contagio tuberculeux et le contact avec des personnes présentant les mêmes symptômes (23,28,32,39,77).

b) Examen physique

Deux études pédiatriques rapportent chez des patients présentant une FUO, 60% d'anomalies cliniques à l'examen initial contribuant au diagnostic. Dans la moitié des cas, ces anomalies sont mises en évidence par les examens répétés. On retrouve des données similaires dans plusieurs séries de patients adultes (39,77). Dans la méta-analyse de Gaeta, le nombre de diagnostics obtenus s'il existe un point d'appel clinique est significativement plus élevé que s'il n'y en a aucun (72% vs 30%, $p = 0,013$) (19). Certaines anomalies cliniques peuvent n'apparaître que tardivement, uniquement lors des pics fébriles, ou peuvent être méconnues lors du premier examen. La répétition s'avère donc fondamentale ainsi que la réalisation de l'examen clinique par plusieurs opérateurs (32,55,78). Il faut savoir cependant, que beaucoup de ces points d'appels peuvent conduire à de fausses pistes (10,23).

Voici une liste non exhaustive des principales anomalies de l'examen clinique, pouvant orienter vers une étiologie, à rechercher dans le cadre d'une FUO (23,32).

- l'altération de l'état général avec une asthénie, une anorexie, un amaigrissement,
- les adénopathies,
- les céphalées, les vertiges, les anomalies neurologiques,
- les myalgies,
- des arthralgies, arthrites, douleurs dorsales,
- des nausées, diarrhées, une dysphagie, une douleur abdominale, une hépatosplénomégalie,
- un souffle cardiaque,
- une anomalie de l'auscultation pulmonaire, une toux,
- une odynophagie, une aphtose buccale,
- une dysurie,
- les troubles visuels,
- les anomalies mammaires

- la palpation thyroïdienne à la recherche d'un goitre ou d'un nodule,
- un examen bucco-dentaire,
- la palpation des artères temporales
- un examen cutané attentif

2. Les examens complémentaires

La stratégie diagnostique en ce qui concerne les examens complémentaires s'est beaucoup modifiée depuis la première description des FUO par Petersdorf en 1961. Nous disposons actuellement d'outils biologiques et d'examens d'imagerie performants pouvant être réalisés en routine. L'existence d'un point d'appel clinique dirige leur réalisation et conduit plus facilement au diagnostic (22,23). Lorsqu'il n'y a aucun point d'appel, la hiérarchisation des examens se fait en plusieurs phases dont la succession est d'autant plus rapide que l'état du patient est grave.

Il faut savoir que peu de séries de la littérature utilisent une approche diagnostique standardisée et qu'une seule équipe décrit précisément la rentabilité diagnostique de l'ensemble des examens complémentaires réalisés (10,22,23). L'apport diagnostique d'un examen, même le plus sensible, ne peut être que faible puisque les causes sont très nombreuses, les plus fréquentes variant de 0.01% à 0.17%, et que presque la moitié des fièvres restent sans diagnostic : la valeur prédictive positive est donc toujours très basse.

Il apparaît que les fièvres permanentes nécessitent un déploiement important d'examens, en comparaison aux fièvres intermittentes qui autorisent à alléger la procédure, en raison de la rareté des causes graves ou menaçantes et de l'échec fréquent des investigations complémentaires, même parmi les plus sophistiquées (68).

a) Examens biologiques

Les études montrent qu'avant de recourir à des examens biologiques complexes, mais à index diagnostique étroit (auto-anticorps spécifiques d'organe, sérologies, PCR, dosages hormonaux, enzymatiques, immunologiques ou biochimiques complexes...), il est utile de chercher à tirer dans un premier temps le maximum de profit des examens standards (68). En effet, même si ils n'amènent que rarement au diagnostic de façon directe, ils guident le clinicien vers certaines étiologies et orientent les examens complémentaires à réaliser par la suite (23).

Certains examens biologiques sont réalisés de façon systématique par la plus part des auteurs, même si leur hiérarchisation en examens de première, deuxième et troisième intention n'est pas consensuelle.

o Les examens standard

- L'hémogramme :

- La numération plaquettaire : il est admis que tout syndrome inflammatoire s'accompagne habituellement d'une thrombocytose corrélée à l'intensité de l'inflammation, liée à la production de facteurs de croissance hématopoïétique par le système immunitaire. La découverte d'une thrombopénie ou d'un taux de plaquettes normal en contexte inflammatoire mérite d'être étudiée (68).
- La formule leucocytaire :
 - o Une hyperéosinophilie supérieure à $500/\text{mm}^3$ est en général utilisée comme un élément d'orientation vers une origine allergique, une parasitose, une hémopathie, une vascularite, une entérocolopathie inflammatoire ou un cancer profond (79).
 - o Une polynucléose neutrophile oriente plutôt vers une étiologie infectieuse
 - o Une lymphopénie ou au contraire une hyperlymphocytose à cellules basophiles est en faveur d'une maladie virale, principalement à VIH,

CMV, EBV ou parvovirus B19, si les critères d'Hoaglands sont réunis (lymphocytes supérieurs à 4000/mm³ et cellules hyperbasophiles > 10%) (68)

- Les tests biochimiques courants avec les marqueurs de l'inflammation (VS, CRP, fibrinogène, électrophorèse des protéines, haptoglobine, orosomucoïde, albumine), la glycémie, créatinine, ionogramme, le bilan phosphocalcique pouvant orienter vers une néoplasie et le bilan hépatique qui en cas d'anomalie peut évoquer une hépatite virale (23) sont réalisés de façon systématique. Il a été démontré une élévation plus importante de la VS, des transaminases, des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyl-transférase dans les fièvres prolongées par rapport aux fièvres intermittentes (17).

- Les enzymes musculaires dont la créatinine phosphokinase, élevées en cas de polymyosite ou dermatomyosite (23).

- La procalcitonine : intéressante, malgré son manque de sensibilité, pour le diagnostic d'infection bactérienne.

- La lactate deshydrogénase : élevée dans de nombreuses atteintes parenchymateuses mais aussi dans les situations d'hémolyse, les lymphomes et les myélomes. Compte tenu de la fréquence de ces étiologies dans les FUO, cet examen doit donc être prescrit en première intention.

- Les dosages hormonaux en particulier la TSH (23).

- L'enzyme de conversion de l'angiotensine qui, associée à la radiographie thoracique, peut orienter vers une sarcoïdose (23).

- Les tests immunologiques :

- Le dosage des anticorps antinucléaires (facteurs anti-nucléaires (FAN)) est en général rapidement prescrit dans le diagnostic des fièvres prolongées inexplicables pour la mise en évidence de maladies auto-immunes comme le lupus. Il existe de nombreux faux positifs (ils sont présents chez 5 à 30 % des sujets sains, et ce même si une technique de référence est utilisée) et les étiologies confondantes sont nombreuses (médicaments, infections, hépatites chroniques, maladies virales persistantes, lymphomes...) pour en faire un test fiable en première analyse (10,23,68).
- Le dosage des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est un test robuste dont la valeur diagnostique en fonction des spécificités est bien établie (80) et qui mérite ainsi d'être testé en première intention, de même que le dosage du facteur rhumatoïde et du complément. Le facteur rhumatoïde est détecté dans de nombreuses maladies comme les connectivites, cryoglobulinémies, lymphomes, certaines maladies infectieuses ; son association à une hypocomplémentémie apporte une aide précieuse en faveur d'une maladie à complexes immuns circulants (vascularite, cryoglobulinémie, lupus, certaines variétés de glomérulonéphrites), ou de maladies infectieuses, comme les infections à parvovirus B19, l'endocardite bactérienne ou la syphilis (68).

- Les analyses génétiques : certains examens biochimiques très spécialisés et de génétique moléculaire peuvent trouver leur place chez le sujet jeune et dans les fièvres intermittentes. Ils sont à réserver à la confirmation de certaines maladies dont on a récemment caractérisé les anomalies génétiques (comme les fièvres familiales méditerranéennes). Vu la rareté de ces affections et le coût de ces examens, les patients devant en bénéficier doivent être sélectionnés sur les données d'un ensemble de critères cliniques et biologiques, sur le critère familial de la maladie et sur l'exclusion des affections plus fréquentes.

- **Les examens microbiologiques**

Ils comprennent les recherches bactériennes, virales, parasitaires et fongiques avec les prélèvements sanguins (hémocultures, sérologies) et les prélèvements de liquide biologique. Knockaert montrait en 1993, dans des cas de fièvres récurrentes ou continues, une rentabilité diagnostique de 6,6% pour les cultures bactériologiques et de 4,4% pour les sérologies (17).

Les examens bactériologiques ayant un intérêt dans les fièvres ou les syndromes inflammatoires prolongés sont :

- Les hémocultures aéro-anaérobies : fondamentales compte tenu du pourcentage d'étiologies infectieuses, en particulier pour le diagnostic d'endocardite (23)
- La bandelette urinaire et l'examen cytobactériologique des urines
- L'intradermo-réaction
- Les coprocultures, même si elles n'amènent que rarement au diagnostic dans les FUO et font l'objet de nombreux faux positifs (23).
- Les examens bactériologiques orientés en fonction de l'examen clinique.
- Les hémocultures à la recherche de micro-organismes fongiques ou mycobactériologiques qui ont un intérêt chez les patients immunodéprimés (28).

En raison de leur faible rentabilité diagnostique, les tests sérologiques doivent être limités aux infections à fort tropisme régional (comme la brucellose, la leptospirose ou la fièvre Q), aux infections dépendantes des conditions de vie du patient (virus de l'immunodéficiences humaine, tularémie, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C, syphilis) ainsi qu'aux infections ubiquitaires dotées d'une prévalence significative établie dans les grandes études, comme les infections à CMV, EBV, Bartonella, Parvovirus B19, Coxiella Burnetti, la maladie de Lyme ou la toxoplasmose (2,21,23).

b) Examens morphologiques

La stratégie en matière d'imagerie n'est pas clairement définie.

- La radiographie pulmonaire et l'échographie abdominale :

Elles sont nécessaires pour la classification dans la catégorie des F.U.O., c'est pourquoi elles sont généralement rapidement réalisées. Leur rentabilité, en l'absence de point d'appel clinique est faible (17) (inférieure à 10%) mais avec une bonne spécificité (87% à 96% pour la radiographie thoracique et 92% pour l'échographie abdominale (10,23)).

- L'échographie cardiaque :

Sa rentabilité diagnostique est peu évaluée mais elle peut apporter une aide au diagnostic en cas d'endocardite ou de péricardite (23).

- La tomodensitométrie :

La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien dans la démarche diagnostique des F.U.O. fait l'objet d'un large consensus (1,2,23,32). Pour des raisons de coût et d'innocuité, la tomodensitométrie est généralement réalisée en deuxième intention après la radiographie thoracique et l'échographie abdominale mais elle peut être réalisée d'emblée si il existe une limite à la réalisation de l'échographie (comme l'obésité) (17). Pour certains auteurs (1) elle devrait même faire partie du bilan initial en raison de son excellente capacité à diagnostiquer deux étiologies majeures des F.U.O. : les abcès profonds et les pathologies lymphomateuses (1,28).

L'apport diagnostique du scanner dans les F.U.O. est estimé entre 17 et 20% selon deux études dont une prospective (10,81,82). La sensibilité élevée varie de 71 à 94% pour le scanner thoracique et de 92 à 100% pour le scanner abdominal selon les auteurs alors que la spécificité est plus faible (de 63 à 83%) (1,10,23).

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM corps entier est une alternative séduisante au scanner corps entier et aurait de

nombreux avantages (71). Son coût et la durée d'acquisition des images sont néanmoins des facteurs limitants (68) et elle n'est actuellement utilisée que dans l'étude des pathologies médullaires ou rachidiennes (28).

- Le doppler veineux :

Il n'a que peu d'apport diagnostique mais élimine une éventuelle thrombose veineuse profonde (1).

- Les examens radio-isotopiques :

Ils sont en principe réalisés après les examens morphologiques précédents, en 2^e ou 3^e intention. Ils ont pour but de mettre en évidence une anomalie qui sera ensuite explorée par d'autres examens complémentaires et éventuellement des biopsies (2).

- La scintigraphie au Gallium⁶⁷ a un intérêt diagnostique pour certains (83,84) et son association à l'échographie apparaît comme la stratégie la plus économique. Cependant elle est actuellement dépassée par la TEP qui met en évidence les mêmes anomalies et apparaît plus sensible sans être moins spécifique (2).
- Les immunoglobulines marquées à l'indium¹¹¹, utilisées en oncologie dans le diagnostic des récidives des cancers colorectaux, des néoplasies ovariennes et prostatiques, sont actuellement peu utilisées dans les FOU en raison d'une rentabilité diagnostique et d'une sensibilité faibles (1,23,74,85,86).
- Les scintigraphies aux leucocytes marqués sont indiquées dans les infections de prothèses articulaires ou vasculaires et dans les ostéomyélites. Leur apport diagnostique dans les FOU serait d'environ 20% selon les études (3,28,87). Leur intérêt réside dans leur capacité à étudier le corps entier mais bien qu'elles puissent localiser certains foyers infectieux ou inflammatoires, leur sensibilité est faible dans cette indication et elles sont peu à peu délaissées pour la TEP au 18-FDG (28,87).

c) Les endoscopies

Les fibroscopies digestives ou bronchiques sont plus rentables si elles sont orientées par un point d'appel clinique ou biologique.

La fibroscopie bronchique est rarement réalisée de façon systématique dans les différentes séries (19,22,23). Elle est parfois indiquée en fonction du contexte (tabagisme) ou si une sarcoïdose est suspectée pour effectuer une biopsie des éperons. Sa rentabilité diagnostique est très variable : de 1,6% pour Vanderschueren à 20% pour Bleeker-Rovers (10,21).

De nombreuses causes digestives ont été décrites dans la littérature comme responsables de F.U.O. (47,88) mais il n'existe pour l'instant aucun consensus quant à la réalisation des techniques endoscopiques digestives. Knockaert, contrairement à De Kleijn, préconise le transit du grêle et la coloscopie systématique en raison de la fréquence des néoplasies coliques et des colites inflammatoires (17,77). La gastroscopie avec biopsies duodénales peut également révéler une maladie de Whipple dont le diagnostic est jusqu'à présent assez difficile à porter sans cet examen.

d) Les biopsies

L'analyse des examens complémentaires permettant d'identifier la cause des F.U.O. montre que les méthodes non invasives orientent vers la majorité des diagnostics mais que les biopsies sont le plus souvent nécessaires au diagnostic final (10,19,23,68). En 1961, Petersdorf montrait déjà que l'examen le plus rentable dans la stratégie diagnostique des F.U.O. était l'examen anatomopathologique après réalisation de biopsies tissulaires (13). Selon Arnow en 1997, quasiment la moitié des diagnostics de F.U.O. pourraient être attribués à une ponction biopsie, une biopsie-exérèse, ou à une laparotomie et la plupart des patients avec une F.U.O. bénéficient d'un examen anatomopathologique au cours de leur prise en charge (32). Plus récemment Vanderschueren mettait en évidence une rentabilité diagnostique des biopsies

tissulaires de 30%, avec l'intérêt d'une recherche acharnée des sites les plus rentables en fonction du contexte (21).

- La laparotomie :

Avec les examens d'imagerie actuels, la laparotomie exploratrice est devenue désuète (1). Les seules études démontrant son intérêt sont celles réalisées avant l'ère du scanner. La laparoscopie, guidée par les examens morphologiques, lui est actuellement préférée avec la possibilité d'effectuer une ponction biopsie hépatique dans le même temps opératoire (32).

- La biopsie hépatique (PBH):

Elle apporterait selon certains auteurs une contribution diagnostique dans 9 à 20 % des cas en mettant en évidence un diagnostic ou en orientant les investigations mais les études prospectives n'ont pas démontré son utilité (1,22,28,89,90). Elle n'est par contre pas utile à l'aveugle s'il n'existe pas de perturbations enzymatiques ou d'image nodulaire permettant une biopsie guidée par l'échographie ou le scanner.

- La biopsie ostéo-médullaire (BOM):

Son intérêt est supérieur à celui du myélogramme et elle apporte une contribution diagnostique dans plus de 20 % des cas (65), même en l'absence d'anomalies de l'hémogramme. Elle permet la mise en évidence de pathologies hématologiques telles que les lymphomes malins non hodgkiniens «occultes», les leucémies aiguës ou les myélomes multiples mais peut également permettre le diagnostic d'une pathologie infectieuse, d'une granulomatose, d'un syndrome d'activation macrophagique, de métastases d'un cancer occulte, d'une mastocytose ou d'une maladie parasitaire (65). La rentabilité de cet examen semble augmentée en cas d'anémie ou de thrombopénie (65).

La myéloculture n'a par contre que très peu d'intérêt et n'est pas recommandée (1,28). L'équipe de Volk a comparé rétrospectivement l'intérêt de la myéloculture sur 215 BOM et des hémocultures, chez 61 patients FUO. Seule 1 myéloculture s'est avérée positive avec isolement d'un *Mycobactérium avium*, également isolé dans les hémocultures (91).

- La biopsie de l'artère temporale :

Petersdorf montrait déjà en 1969 que la maladie de Horton ou artérite à cellules géantes était une étiologie fréquente de FUO même chez des patients peu symptomatiques présentant une fièvre ou un syndrome inflammatoire isolé et que la BAT était un examen important de la stratégie diagnostique (14). Elle doit être envisagée et réalisée à titre systématique, même sur artère saine, si le sujet a plus de 55 ans, surtout si il existe une hyperleucocytose, une cholestase ou un taux de procalcitonine bas (2,20,23,32,71,92). Elle permet un diagnostic dans environ 20% des cas et ne fait l'objet que de très peu de complications (1,71,72).

Il est probable que dans l'approche globale, cette recommandation persiste car une TEP au 18-FDG peut ne pas montrer une artérite à cellules géantes si elle est limitée aux branches de la carotide externe sans atteinte des plus gros troncs, en raison de la taille de ces artères et de l'hyperfixation cérébrale.

- La biopsie ganglionnaire :

En présence d'adénopathies, la biopsie-exérèse est préférée à la cytoponction à l'aiguille pour sa rentabilité diagnostique. Les sites préférentiels sont les aires ganglionnaires cervicales antérieures, axillaires et inguinales. L'intérêt principal est le diagnostic des lymphomes mais elle s'avère utile pour éliminer une toxoplasmose, une maladie de Kikuchi, ou une granulomatose (28,93,94).

- La biopsie des glandes salivaires accessoires :

En dehors de son intérêt dans le diagnostic de la maladie de Sjögren ou de l'amylose systémique, elle peut apporter une aide au diagnostic de sarcoïdose.

- Les biopsies cutanées ou musculaires :

Elles aident au diagnostic dans 35% des cas à condition qu'elles soient réalisées sur peau lésée ou en cas d'anomalie de l'électromyogramme (23,36).

3. Les tests thérapeutiques

Ils ne sont utilisés qu'en cas de persistance de la fièvre associée à une détérioration de l'état clinique (2,10,23,68) après que la majorité des examens de screening soit réalisée. Le plus souvent, à ce stade, une hypothèse diagnostique est formulée.

La corticothérapie d'épreuve est la plus souvent réalisée, en particulier chez le sujet âgé dont l'état général se dégrade, dans l'hypothèse d'une artérite à cellules géantes à biopsie négative. Elle est parfois utilisée lorsqu'une maladie de Still ou une sarcoïdose sont suspectées mais dont les preuves sont insuffisantes. Dans tous les cas, les étiologies infectieuses doivent être éliminées, et l'efficacité thérapeutique réévaluée à court terme sur le plan clinique et biologique.

Les traitements d'épreuve antibiotiques sont plus rares. Ils sont parfois utilisés dans l'hypothèse d'une endocardite à hémocultures négative ou décapitée par des antibiotiques. Les tétracyclines sont préférées par certains dans l'hypothèse de germes intracellulaires (49,68). Les antituberculeux d'épreuve ont encore des indications fréquentes, en cas d'antécédents, chez le sujet à risque (sujet âgé ou immigré) ou en cas de granulomatose documentée

4. Stratégie diagnostique proposée

Plusieurs auteurs ont proposé une hiérarchisation des examens complémentaires à réaliser en première, seconde et troisième intention (1,2,20,23,28,32). Il s'agit de l'approche dite « étape par étape », qui peut varier en fonction des investigateurs et des centres plus ou moins experts. Le nombre des examens complémentaires biologiques, des examens d'imagerie et des biopsies peut être très important.

Examens minimums requis pour le diagnostic de FUO (1,2,20,23,28,32):

Numération formule sanguine et numération plaquettaire

Ionogramme, urée, créatininémie

Bilan hépatique (Asat, Alat, bilirubine totale, directe, gammaglutamyl transférase, phosphatases alcalines)

Créatine phosphokinase, lactates déshydrogénase

Ferritinémie

Electrophorèse des protéines sériques

Culot urinaire, protéinurie

Vitesse de sédimentation et C réactive protéine

Facteur anti-nucléaire, facteur rhumatoïde, enzyme de conversion de l'angiotensine

Examen bactériologique des urines, 3 hémocultures et examens bactériologiques ciblés en fonction de l'examen clinique

Sérologie VIH

Sérologies CMV (IgM) ou PCR (2,32), EBV, VIH, Borrelia, Rickettsiae, Brucella, Toxoplasma, Coxiella, Mycoplasma, Treponema, Bartonella, Yersinia, hépatite A, B, C

Intra-dermo-réaction

TSH

Radiographie thoracique

Tomodensitométrie ou échographie abdominale

Examens de seconde intention :

Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Coprocultures et recherche de mycobactérie dans les urines

Cryoglobulinémie, complément (C3, C4, CH50)

Frottis, goutte épaisse si voyage

Fond d'œil par un ophtalmologiste

Radiographie des sinus et panoramique dentaire

Echographie cardiaque transthoracique (et transoesophagienne si indiquée)

Biopsie de l'artère temporale (si > 55 ans et si VS > 40 mm/h)

Endoscopies avec biopsies

Examens de troisième intention

Scintigraphie au gallium⁶⁷, aux polynucléaires marqués ou aux Ig marquées

Tomographie par émission de positrons au 18-FDG

Biopsie ostéo-médullaire et/ou biopsie hépatique

Recherches génétiques pour les fièvres méditerranéennes familiales

II. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS

A. Introduction

La tomographie par émission de positons (TEP ou PET pour « Positron Emission Tomography » dans la terminologie anglo-saxonne) est une technique d'imagerie fonctionnelle utilisée pour caractériser en trois dimensions l'activité métabolique d'un organisme à l'aide d'un isotope émetteur de positons.

Le premier tomographe à émission de positron a été construit au début des années 1960 par Rankovitch. Il était constitué d'un anneau de détection en iodure de sodium. Le premier tomographe assisté par ordinateur a été décrit en 1975.

On parle d'imagerie fonctionnelle par opposition aux techniques d'imageries dites structurelles comme celles basées sur les rayons X qui réalisent des images anatomiques.

La TEP peut être couplée à la tomодensitométrie (TDM) et devient alors la TEP-TDM, une imagerie hybride, à la fois morphologique et fonctionnelle, ce qui permet théoriquement une meilleure analyse des images (95).

B. Principes généraux

La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter

un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques, marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène...) qui émet des positrons dont l'annihilation avec un électron produit elle-même deux photons gammas. Ces photons sont émis dans des directions diamétralement opposées et détectés par le collimateur de la caméra TEP. Cette dernière peut localiser le lieu de leur émission et déterminer la concentration du traceur en chaque point de l'organe ou de l'organisme (96). On sait que leur point d'émission se situe sur la ligne joignant les deux points de détection. En mesurant un certain nombre de paires de photons, on sera capable, via des techniques mathématiques, d'obtenir une image estimant la distribution globale des lieux d'émission de ces photons. C'est cette information quantitative que l'on représente sous la forme d'une image faisant apparaître en couleurs les zones de forte concentration du traceur.

1. Les radio-pharmaceutiques

Les radio-pharmaceutiques, ou traceurs, sont composés d'un vecteur biochimique et d'un marqueur radioactif (97). Ils sont le plus souvent injectés par voie veineuse.

Le vecteur est une sonde d'un processus physiologique. Son choix est déterminé par le paramètre physiologique qui sera mesuré. Grâce à ces vecteurs et à la quantification de leur distribution dans un organe, la TEP permet de quantifier in vivo et de manière non invasive, des processus moléculaires variés (97).

Le marqueur radioactif permet de repérer le devenir du vecteur. Pour la TEP on utilise des émetteurs de positrons. Ce sont des atomes légers, facilement incorporables à des molécules biologiques, ne modifiant pas leur conformation spatiale (97).

Le traceur le plus souvent utilisé est le 18-fluorodésoxyglucose (ou 18-FDG) (95). Le vecteur (une molécule de glucose) est marqué au fluor 18 (le marqueur) : une liaison

OH est remplacée par une liaison au Fluor 18.

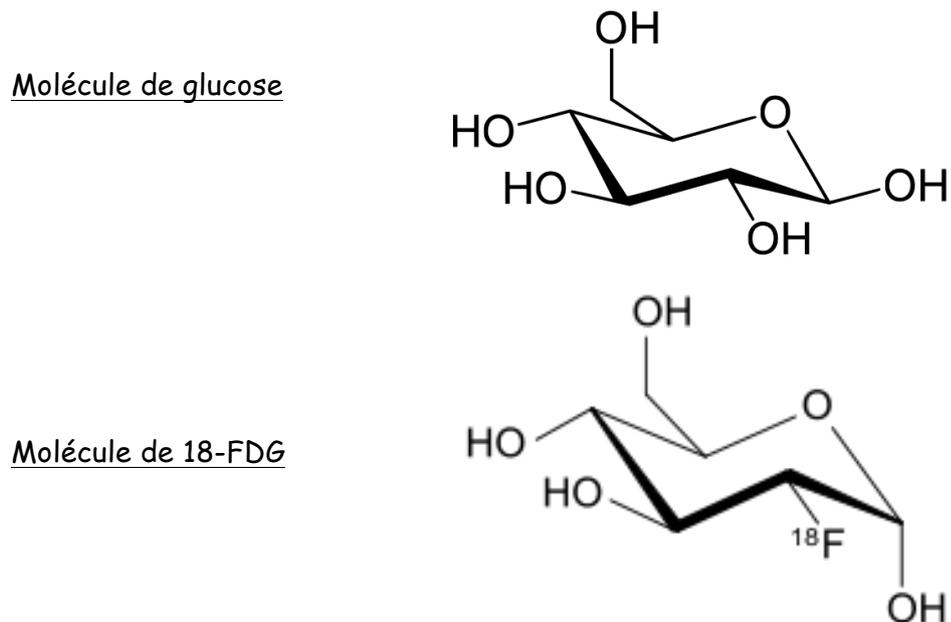


Figure 2 : formule d'une molécule de glucose et d'une molécule de 18-FDG.

Le Fluor 18 est créé grâce à un cyclotron par accélération de noyaux H^+ qui vont rencontrer des ^{18}O . En réagissant ils créent le ^{18}F .



Sa demie vie est de 109,8 min (97-99).

Le 18-FDG a eu l'autorisation de mise sur le marché en 1998 pour des indications diagnostiques précises en cancérologie, élargies avec l'AMM européenne en 2002 et les AMM des différents produits utilisés (95).

2. Emission de photons

La TEP utilise des atomes émetteurs de positrons comme le 18-FDG. Ce sont des atomes instables qui reviennent à l'équilibre en émettant un positron, l'anti-particule de l'électron. Il s'agit de la radioactivité β^+ . Après l'émission de positron, celui-ci se déplace

sur une courte distance avant de s'annihiler avec un électron pour former deux photons de 511keV chacun. Ces photons se déplacent dans des sens opposés (180°) puis sont détectés par les gamma caméras (96,97).

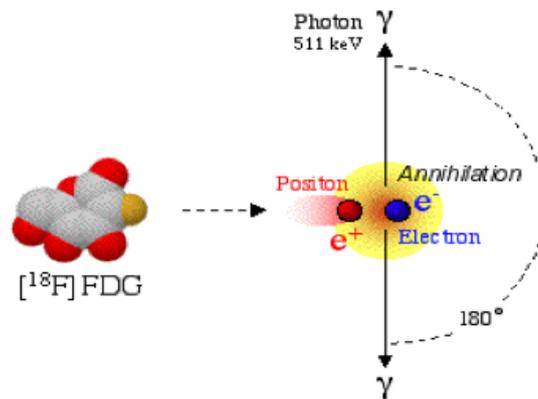


Figure 3 : schéma de la formation des photons par l'annihilation d'une positon et d'un électron.

3. Détection des événements

Pour obtenir un signal les deux photons doivent être détectés de façon simultanée dans 2 directions opposées. Il s'agit du principe de détection en coïncidence des photons d'annihilation.

Si les deux photons se propagent dans deux directions opposées parallèles et proviennent de l'annihilation d'un photon et d'un électron, on parle de coïncidence vraie.

Si les deux photons se propagent dans le corps du patient en effectuant un ou plusieurs changements de trajectoire, on parle de coïncidence diffusée. L'événement sera alors rejeté par l'électronique d'analyse des événements. C'est le phénomène d'atténuation des coïncidences.

Enfin si les deux photons proviennent de deux annihilations différentes, on parle de coïncidence fortuite.

Seules les coïncidences vraies constituent le signal qui permet de reconstruire la distribution volumique des molécules radioactives dans l'organisme du patient (97).

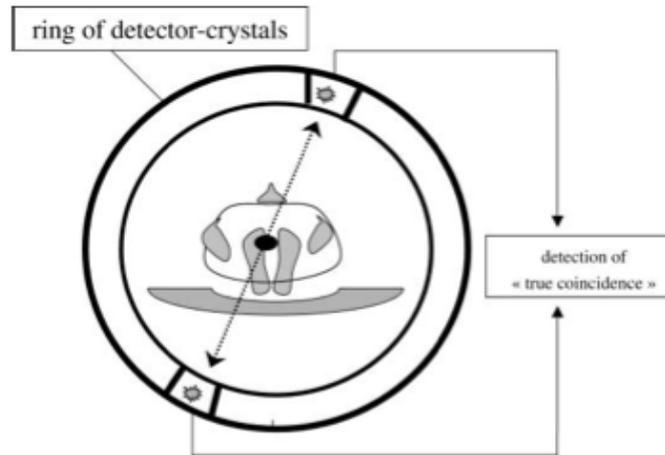


Figure 4: Représentation schématique de la détection en coïncidence vraie dans le cadre d'une TEP-TDM (98).

4. Les tomographes

La TEP nécessite un système de détection (les détecteurs), un lit et un système informatique de contrôle à distance.



Figure 5 : photographie d'un tomographe.

Les détecteurs se composent de 3 parties (figure 6) (97):

- Les collimateurs, qui filtrent les rayonnements pour ne garder que ceux provenant du corps.

- Un cristal scintillant, qui permet la conversion des photons de 511 keV en lumière.
- Le photomultiplicateur, qui transforme le signal lumineux constitué par les photons en signal électrique transmis au système informatique.

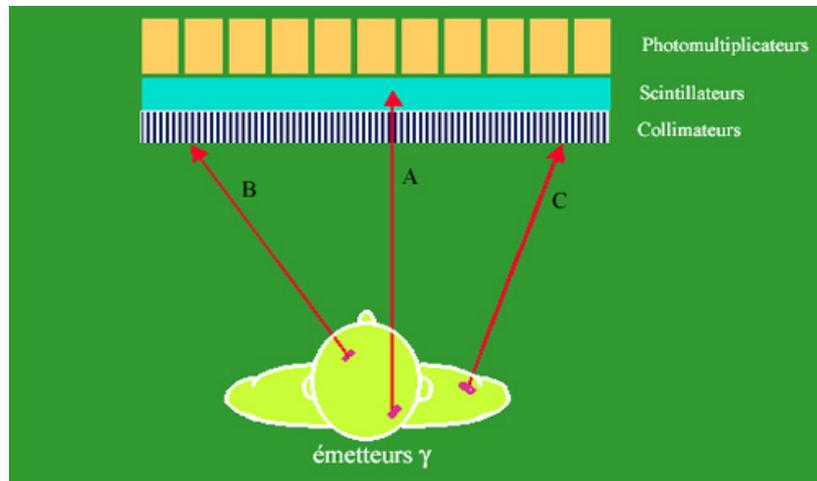


Figure 6: Schéma d'un détecteur et de ses différentes parties.

5. Acquisition des images

En détectant les paires de photons et en retrouvant leurs lieux d'émission, on obtiendra après reconstruction des signaux, une image de la distribution du glucose dans l'organisme.

L'acquisition séquentielle, en un seul positionnement du patient, des images dans les deux modalités TEP et TDM est possible sur un appareil unique (TEP-TDM ou machine hybride). Le couplage d'un TDM avec le TEP dans la machine hybride permet :

- une correction d'atténuation plus rapide que celle réalisée par des sources radioactives externes
- une meilleure localisation des foyers fixant le ^{18}F -FDG grâce à l'information anatomique du TDM (95) (figures 7 et 8)

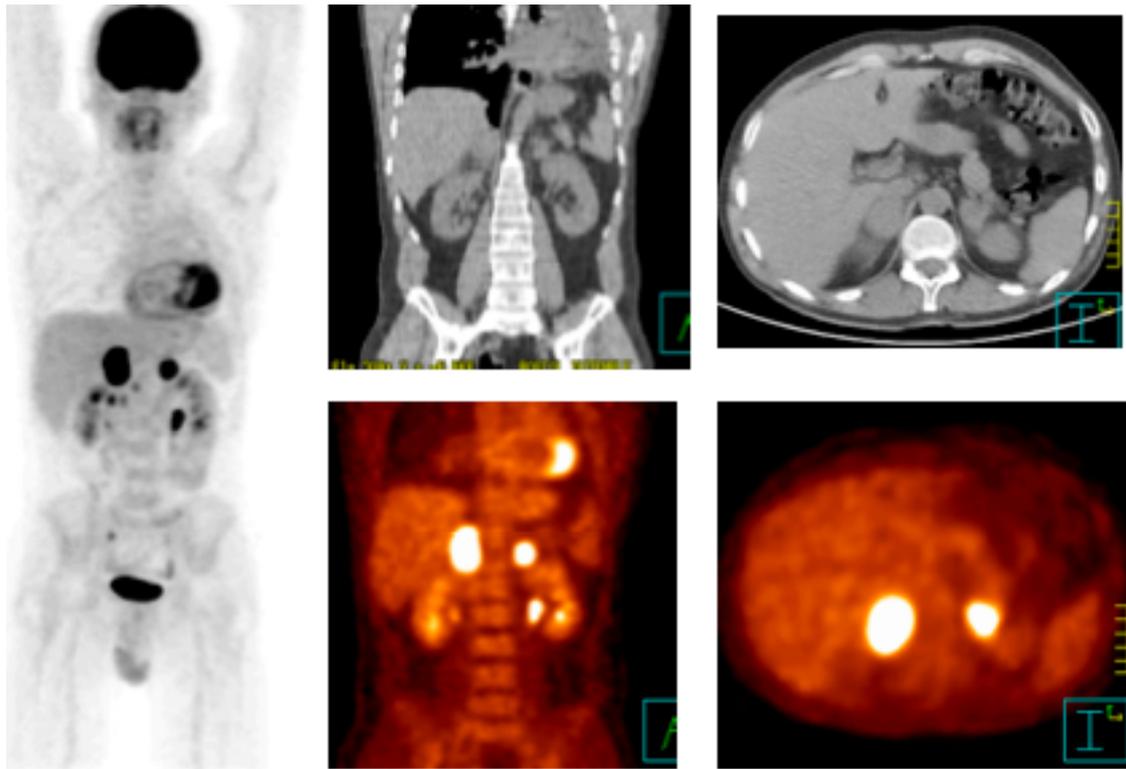


Figure 7 : Mise en évidence grâce au couplage TEP-TDM, de métastases surrenaliennes chez un patient suivi pour une néoplasie pulmonaire.

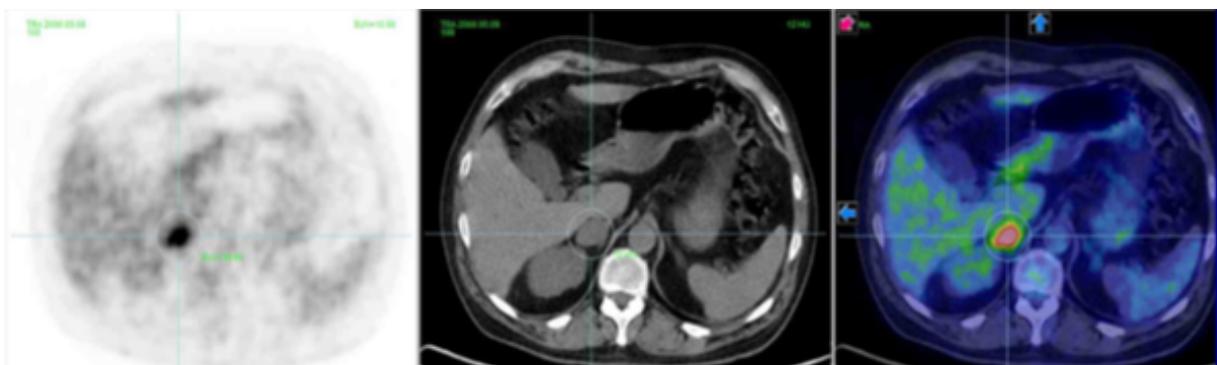


Figure 8 : Images TEP, TDM puis la fusion TEP-TDM.

L'imagerie moléculaire a habituellement une plus faible résolution spatiale que l'imagerie anatomique par tomodensitométrie ou par IRM avec approximativement 3 à 10 mm pour l'imagerie moléculaire contre moins de 1 mm pour l'imagerie structurelle (97), mais les nouveaux appareils de TEP sont de plus en plus performants avec une résolution spatiale de plus en plus petite.

L'installation d'un TEP-TDM dans un établissement de soins est soumise aux mêmes règles que celles demandées pour une TEP : elle ne nécessite pas une autorisation propre

mais la TDM ne doit pas être utilisé autrement que couplé à la TEP dans le contexte d'un examen TEP-TDM (95).

6. Artefacts

Les principaux artefacts sur les images obtenues en TEP-TDM sont liés aux implants métalliques, aux produits de contraste, aux mouvements et à la différence de champ de vue entre le TEP et le TDM.

L'analyse des images séparées puis fusionnées, corrigées et non corrigées de l'atténuation, ainsi que des algorithmes de correction proposés par les industriels permettent de pallier ces artefacts (95).

7. Contre-indications

Il s'agit de la grossesse et de l'allaitement.

Certaines limites sont à prendre en compte comme :

- Les patients atteints de diabète : l'examen doit être réalisé tôt le matin quand la glycémie est au plus bas.
- L'exercice physique : il est interdit dans les heures qui précèdent l'imagerie.

8. Déroulement de l'examen

a) Préparation du patient

Elle est fondamentale et la qualité des images obtenues en dépend.

Le patient doit être à jeun depuis 4 à 6 heures et la glycémie doit être contrôlée et si possible inférieure à 11 mmol/L. Les perfusions de sérum glucosé doivent être remplacées par du sérum salé isotonique. Il doit rester au repos complet au moins 30 minutes avant l'injection du traceur et jusqu'à la fin de l'acquisition pour éviter la fixation intramusculaire du traceur.

b) Acquisition des images

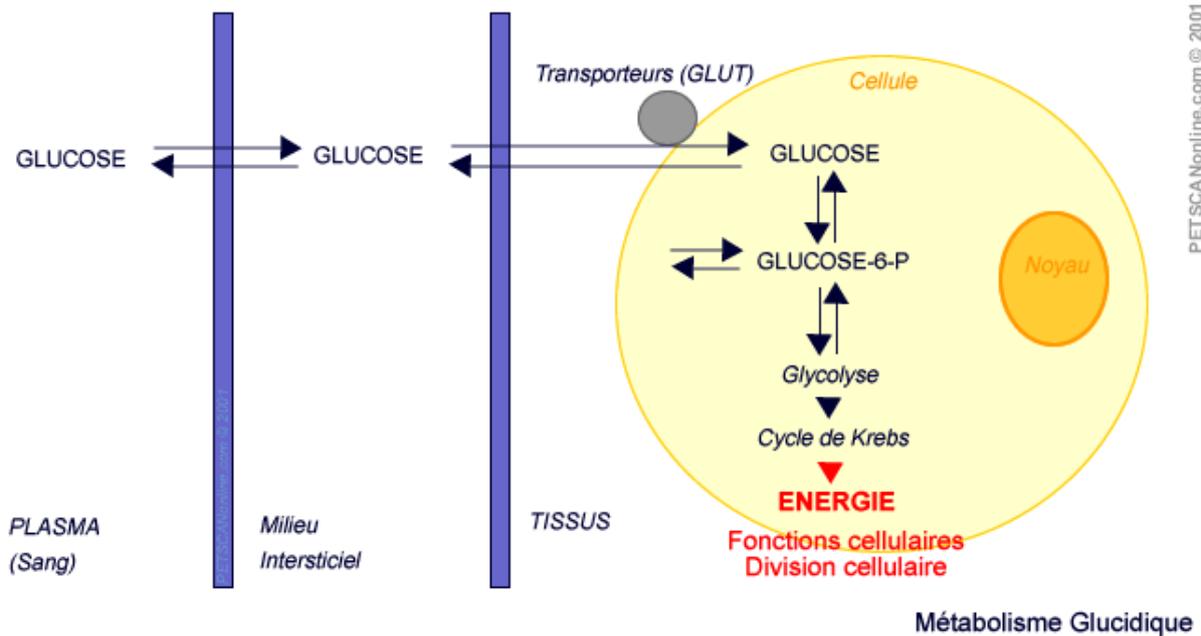
Après une période d'attente d'environ une heure, le patient est installé sur la table d'examen en décubitus dorsal, les bras le long du corps ou en abduction au dessus de la tête. Les acquisitions corps entier sont réalisées après injection de 3,7 à 7 MBq/Kg de FDG en déplaçant progressivement le patient dans le champ de vue des détecteurs. L'acquisition démarre environ une heure après l'injection. La durée d'acquisition des images est de 30 à 60 minutes pour la totalité du corps. Cette durée peut être diminuée si la zone anatomique est ciblée (98,100).

C. Principes de la TEP en clinique

1. Les bases physiologiques

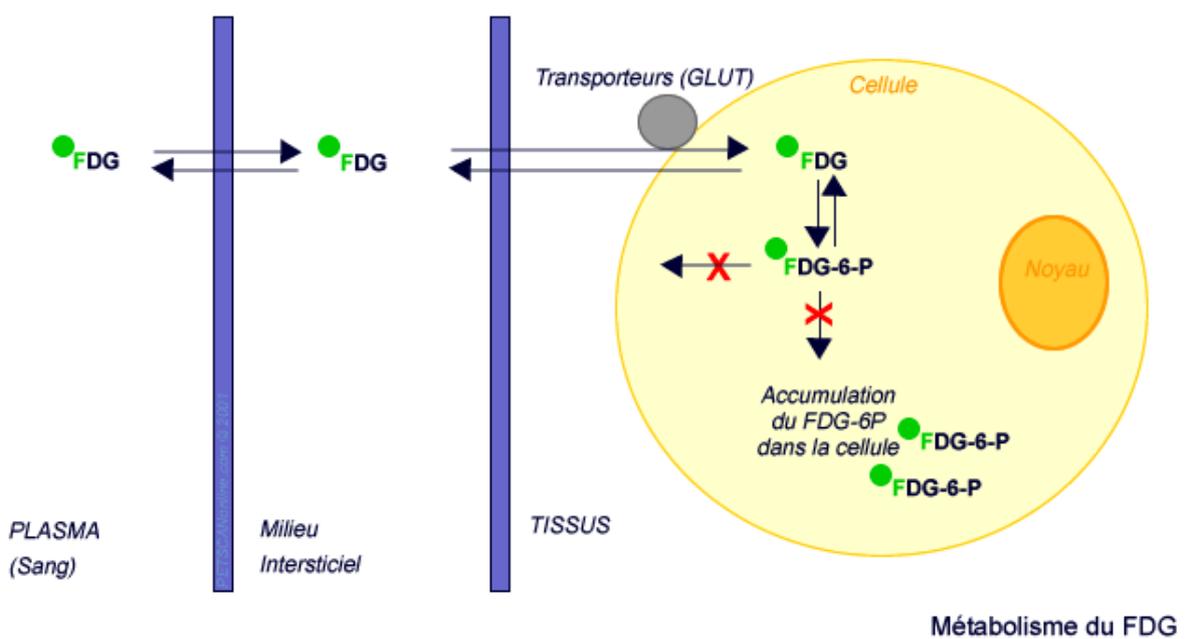
Le glucose pénètre dans la cellule par le transporteur trans-membranaire GLUT. Il est ensuite phosphorylé par une enzyme, la glucose-6-hexokinase, avant d'être métabolisé par la cellule (figure 9).

Comme le glucose, le 18-FDG traverse la membrane cellulaire par le transporteur trans-membranaire GLUT, puis est phosphorylé par la même enzyme. Cependant, à l'inverse du glucose, le FDG phosphorylé n'est pas métabolisé et s'accumule à l'intérieur de la cellule (99) (figure 10).



PETSCANonline.com © 2001

Figure 9 : métabolisme cellulaire du glucose.



PETSCANonline.com © 2001

Figure 10 : métabolisme cellulaire du FDG.

2. La standardized uptake value (SUV)

L'analyse des images obtenues par la TEP est à la fois qualitative et quantitative. L'indice le plus utilisé est la standardized uptake value ou SUV. Elle exprime la quantité

de traceur fixé ou accumulé dans une structure anatomique ou une lésion (100). Elle est basée sur la mesure relative de la radioactivité de la lésion après normalisation par la dose injectée et le poids du patient.

Elle est calculée par l'équation suivante :

$$\text{SUV} = \text{fixation (kBq/ml)} / (\text{Activité (Bq)} \times \text{volume (ml)})$$

La TEP peut aider à la discrimination bénin/malin avec une semi-quantification de l'activité métabolique d'une lésion tumorale et à l'évaluation de la réponse thérapeutique. Il existe en effet une corrélation entre taux de fixation du 18F-FDG et le grade histologique ou la différenciation mais également avec l'activité proliférative des cellules.

3. Facteurs influençant la fixation

Il existe une fixation physiologique du 18-FDG dans certains tissus (figure 11) (101).

On retrouve ainsi :

- une accumulation intense du traceur dans :

- Les voies urinaires
- Le parenchyme cérébral

- une accumulation d'intensité variable du traceur dans :

- La cavité buccale
- Les formations lymphatiques ORL (amygdales, anneau de Waldeyer, végétations),
les cordes vocales
- Les muscles laryngés
- La thyroïde
- Le tissu cardiaque
- Le tissu musculaire
- La graisse brune
- Le foie, la rate,
- Les reins
- Le tube digestif (œsophage, estomac, colon)

- une accumulation d'intensité faible du traceur dans :

- La moelle osseuse

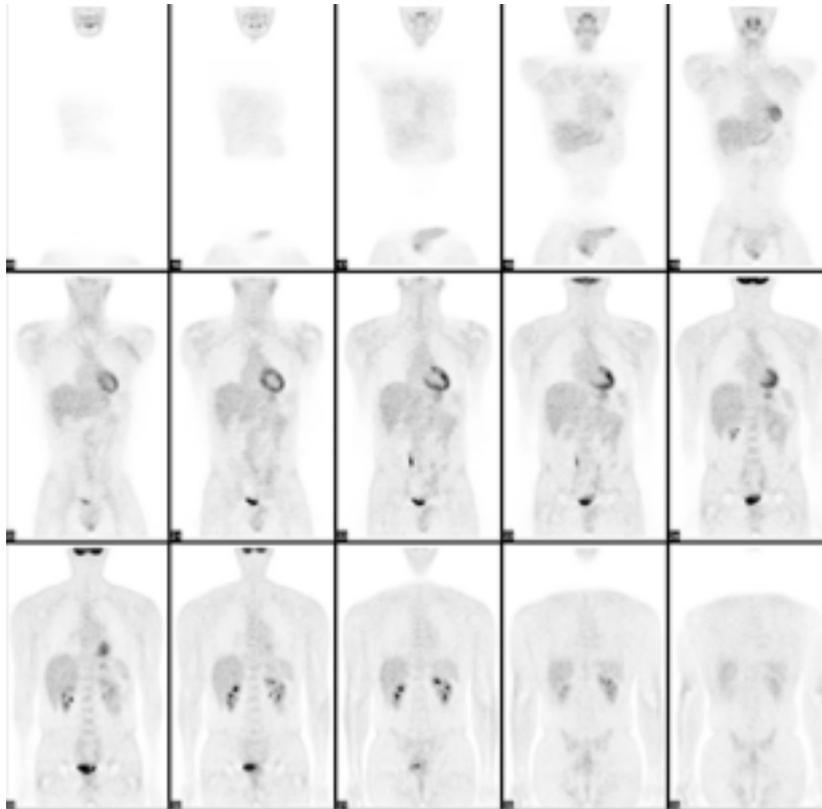


Figure 11 : Images en coupes frontales d'une TEP normale avec la visualisation des zones de fixation physiologiques.

Certains facteurs peuvent influencer la fixation et doivent être connus pour la réalisation de l'examen et l'interprétation des images. Il existe une diminution de la fixation dans les situations d'hyperglycémie, de diabète ou d'hypoperfusion, et une augmentation de la fixation en cas d'hypoxie, de la présence de cellules inflammatoires, après chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, en cas de prise médicaments ou de facteurs de croissance avec une fixation splénique et médullaire augmentée.

Les faux positifs sont dus aux:

- Activités physiologiques (urinaires, musculaires, digestives)
- Hyper métabolismes non spécifiques :
 - inflammation

- infection
- tumeurs bénignes,
- fractures...
- cicatrices, stomies
- Facteurs de croissance :
 - hyperactivité splénique et médullaire

Les faux négatifs sont dus aux :

- Lésions hypermétaboliques de taille inférieure à 2 fois la résolution spatiale de la caméra TEP
- Situation de diabète ou d'hyperglycémie au moment de l'injection
- Certaines tumeurs et certains types histologiques, tumeurs non fixantes
- Lésions hypermétaboliques situées à l'intérieur de foyers physiologiquement hypermétaboliques.

III. APPLICATION CLINIQUE DE LA TEP

L'examen TEP le plus fréquent est la TEP au 18-FDG, utilisant le métabolisme du glucose.

A. Utilisation en oncologie

1. Principes physiologiques

Les cellules néoplasiques sur-expriment les transporteurs du glucose à travers la membrane (les récepteurs GLUT 1 et GLUT 4) par rapport aux cellules des tissus hôtes et l'activité de la glucose-6-hexokinase est plus élevée que dans les cellules normales. Ces modifications entraînent un métabolisme glucidique plus élevé avec une hyperconsommation du glucose dans les cellules tumorales par rapport aux tissus sains

(98,102). De plus les cellules néoplasiques prolifèrent plus rapidement que les cellules normales, utilisant également plus le glucose. La prolifération cellulaire est un marqueur d'agressivité de la tumeur et l'intensité du métabolisme du glucose peut être corrélé au grade de la tumeur (102).

Il existe donc une augmentation de la pénétration intra-cellulaire de 18-FDG dans ces cellules néoplasiques, et de son accumulation sous sa forme phosphorylée, non métabolisée (figure 12) (97).

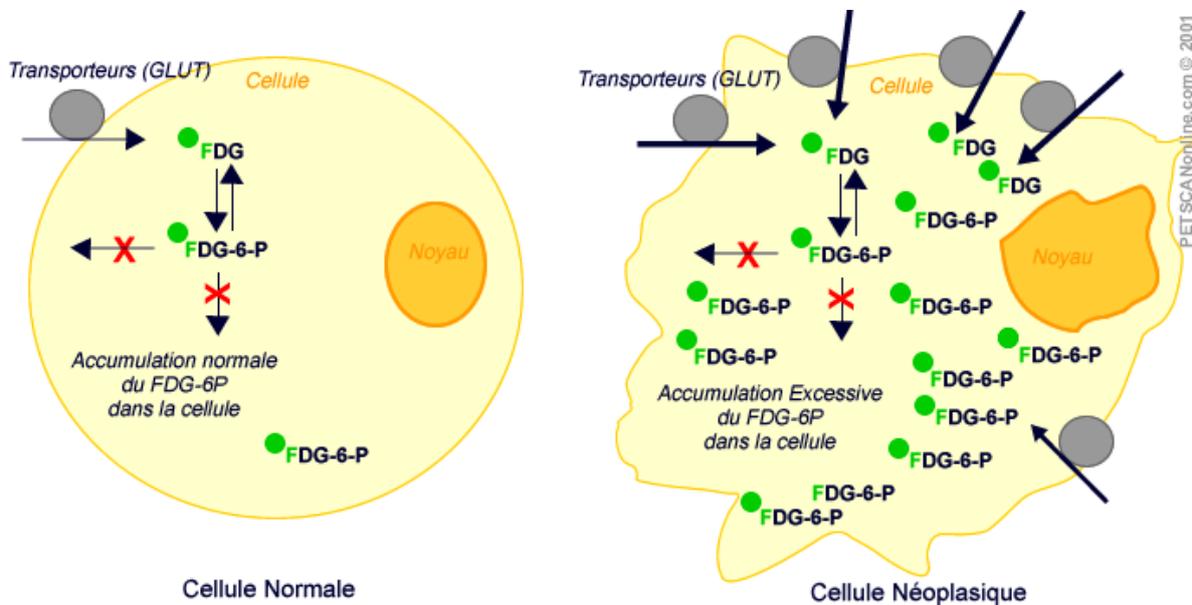


Figure 12 : Métabolisme du FDG dans la cellule normale et dans la cellule néoplasique.

2. Indications en oncologie

Les indications de la TEP ont été définies en 2005 par l'intermédiaire du « guide de bon usage des examens d'imagerie médicale ». Ce guide est le fruit d'un travail conjoint de la Société Française de Radiologie et de la Société Française de Biophysique et de Médecine Nucléaire, en collaboration avec de nombreux partenaires représentant des sociétés savantes et professionnelles et des collèges nationaux des enseignants. Il a

été rédigé en concertation et avec le soutien de la Direction Générale de la Sûreté Nucléaire et de la Radioprotection et de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (103). Depuis ces indications ont été régulièrement mises à jour selon les données de la littérature, de même que les Autorisations de Mise sur le Marché des différentes solutions de fluorodésoxyglucose (104-106).

La TEP au 18FDG permet pour la plupart des tumeurs solides de dresser un bilan d'extension, osseux et viscéral, précis. Elle trouve ses indications dans le diagnostic initial, le bilan d'extension initial (avec la modification du staging et de l'attitude thérapeutique), l'évaluation de la maladie résiduelle, le diagnostic et bilan d'extension des récurrences, l'évaluation des traitements (chimiothérapie et radiothérapie) et dans le doute diagnostique entre tumeur bénigne et maligne.

Les indications sont les suivantes :

Diagnostic :

- Caractérisation d'un nodule pulmonaire isolé,
- Détection d'un cancer primitif d'origine inconnue, révélé par exemple par une adénopathie cervicale, une métastase hépatique ou osseuse,
- Caractérisation d'une masse pancréatique.

Stadification :

- Tumeur des voies aérodigestives supérieures et du nasopharynx, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques,
- Cancer primitif pulmonaire et détection des métastases à l'exception des métastases cérébrales,
- Cancer du sein loco régional,
- Cancer de vessie en cas de tumeur infiltrante,
- Cancer de l'œsophage,
- Cancer du pancréas,

- Cancer colorectal, en particulier re-stadification des récurrences démontrées,
- Lymphome malin,
- Myélome multiple,
- Cancer de l'utérus,
- Tumeurs ostéoarticulaires,
- Masse des parties molles
- Mélanome malin lorsque l'indice de Breslow > 1.5 mm ou qu'il existe des métastases ganglionnaires lors du bilan initial.
- Cholangiocarcinome

Suivi de la réponse thérapeutique

- Lymphome malin,
- Cancer des voies aérodigestives supérieures et du nasopharynx.
- Cancer de l'oesophage.
- Cancer l'ovaire.
- Cancer du col de l'utérus.

Détection des récurrences suspectées

- Gliome malin de haut grade (III ou IV),
- Cancer des voies aérodigestives supérieures et du nasopharynx,
- Cancer non médullaire de la thyroïde chez un patient présentant une concentration sérique élevée de thyroglobuline et des résultats négatifs lors d'une scintigraphie du corps entier à l'iode-131,
- Cancer primitif pulmonaire,
- Cancer du sein,
- Cancer du pancréas,
- Cancer colorectal,
- Cancer de l'ovaire,
- Cancer du testicule,
- Lymphome malin,
- Mélanome malin.

B. Utilisation en cardiologie

La TEP au 18-FDG peut être utilisée en cardiologie pour l'évaluation de la viabilité du tissu myocardique. Une diminution du métabolisme du FDG confirme que le tissu myocardique est non viable alors qu'un métabolisme normal indique sa viabilité et que la fonction cardiaque pourra être améliorée par le rétablissement d'un flux sanguin adéquat par pontage coronarien ou angioplastie.

Les indications sont :

- l'étude de la viabilité du myocarde après un infarctus, en particulier quand les résultats des autres examens (scintigraphie de perfusion, échographie de stress, IRM) ne permettent pas de conclure.

L'association de la TEP au scanner des coronaires est actuellement en cours d'étude dans l'évaluation des plaques athéromateuses coronariennes dans les syndromes coronariens aigus (107).

C. Utilisation en neurologie

Les indications de la TEP au 18-FDG en neurologie sont limitées à la localisation des foyers épileptogènes lors de l'évaluation pré-chirurgicale d'une épilepsie partielle temporale.

D. Utilisation dans les pathologies infectieuses et inflammatoires non infectieuses

Depuis plusieurs années, de nombreux auteurs ont rapporté des cas de faux positifs lors des TEP réalisées pour des indications oncologiques, mettant ainsi en

évidence une fixation du traceur dans des pathologies inflammatoires ou infectieuses (101,108-111). Ces fixations, parfois importantes, sont à la base de l'utilisation de la TEP dans les mécanismes infectieux ou inflammatoires rencontrés en médecine interne (100,112).

Comparées aux imageries classiques comme le scanner ou l'IRM, les techniques de médecine nucléaire semblent capables de mettre en évidence un diagnostic à un stade beaucoup plus précoce et notamment avant l'apparition de modifications morphologiques (87,113). Plusieurs techniques sont disponibles mais la TEP au 18-FDG semble la plus prometteuse.

1. Principes physiologiques

Il existe lors des phénomènes infectieux ou inflammatoires, des modifications du métabolisme cellulaire similaires à celles survenant dans les cellules néoplasiques.

Les cellules de l'immunité comme les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes ou les macrophages sont activées en cas de stimuli inflammatoires ou infectieux, entraînant une augmentation de leurs besoins énergétiques, de leur métabolisme et donc de leur consommation de glucose. Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer ces modifications :

- de multiples cytokines et facteurs de croissance, en particulier les tyrosines kinases et les protéines kinases C, augmentent de façon importante l'affinité des transporteurs du glucose pour le désoxyglucose dans les cellules inflammatoires (114-117).
- il existe une surexpression des transporteurs du glucose GLUT avec pour conséquence une augmentation de l'entrée du glucose dans la cellule (100,110,118-123).
 - o Les récepteurs GLUT 1 sont localisés préférentiellement dans la membrane plasmique mais peuvent également être présents dans des vésicules intracellulaires (124). Après stimulation, le pool de GLUT 1 intracellulaire est mobilisé et exprimé à la membrane permettant une

augmentation de la capacité de transport du glucose dans un délai rapide (125). Dans une série d'études sur des modèles murins, l'équipe de Gamelli a démontré qu'après brûlure ou lors d'une infection, il existait une augmentation de la consommation du glucose chez les macrophages par hyper-expression des récepteurs GLUT 1 secondaire à une élévation du taux de protéines et d'ARNm de ces récepteurs (126,127). Elle serait médiée par l'interleukine 2, en raison de sa haute affinité pour le récepteur (128).

- L'expression du récepteur GLUT 3 est également augmentée dans les pathologies infectieuses comme démontré par l'équipe de Sorbara au cours de l'infection par le VIH (129) mais aussi dans les cellules de l'inflammation lors des pathologies inflammatoires (120).

Le FDG, un analogue du glucose, est ainsi consommé puis stocké de façon plus importante dans les cellules inflammatoires et sa fixation est augmentée dans les polynucléaires neutrophiles activés et dans les lymphocytes activés, en particulier pour la réponse T (130). Une étude expérimentale sur modèles murins en 2003 a mis en évidence une hyperfixation du FDG principalement liée à la réaction immunitaire de l'hôte avec une consommation de FDG significativement plus élevée chez les souris sauvages que chez les souris athymiques. Dans les adénopathies métastatiques, l'hyperfixation du FDG serait selon Mamede, liée en majorité à l'activité des lymphocytes T activés, et moins aux cellules métastatiques (130). Il démontre également qu'un traitement par corticostéroïdes diminue la consommation du FDG intratumoral chez les souris immunocompétentes alors qu'il n'a pas d'effet chez les souris immunodéprimées (130). De même, les macrophages associés aux tumeurs font l'objet d'une hyperfixation du FDG par rapport aux cellules tumorales (121). La consommation du FDG serait plus élevée dans les inflammations chroniques que dans les situations aiguës (122).

Ainsi le 18-FDG, utilisé dans la tomographie par émission de positons et connu pour s'accumuler dans les cellules néoplasiques, va également être stocké dans les cellules inflammatoires comme les lymphocytes, les macrophages et les polynucléaires (87,99,131,132). De nombreuses études mettent en évidence une hyperfixation, liée à cette accumulation, dans les maladies infectieuses et inflammatoires, granulomateuses et auto-immunes (133-135) et la TEP semble alors avoir un intérêt pour monitorer l'activité des cellules inflammatoires dans ces pathologies (99,108).

2. Utilisation de la TEP dans les maladies inflammatoires non infectieuses

a) Apport de la TEP

Le diagnostic de vascularite n'est pas toujours évident et les données cliniques et paracliniques parfois insuffisantes. Dans les cas où la preuve anatomopathologique est difficile à apporter, ou lorsqu'il est capital de préciser l'extension lésionnelle, il faut s'efforcer de visualiser le réseau artériel pour mettre en évidence les modifications anatomiques de la lumière ou de la paroi des vaisseaux (101,136,137). Jusqu'à une époque récente, l'artériographie conventionnelle représentait la technique de référence d'exploration des maladies artérielles, pour sa qualité de visualisation des sténoses et occlusions (138). Cependant, cette technique est irradiante, non dénuée de risques hémorragiques, et ne montre pas l'atteinte de la paroi artérielle. D'autres examens d'imagerie peuvent être utiles dans l'étude des grosses artères notamment l'échographie doppler couleur, l'angio-scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'angio-IRM (138). Toutes ces techniques sont très utiles pour visualiser des modifications anatomiques luminales ou pariétales mais ne détectent pas les stades très précoces de l'inflammation vasculaire et ne permettent pas une bonne distinction entre lésions inflammatoires actives et lésions cicatricielles (139).

Un intérêt récent s'est manifesté pour l'étude par la TEP des vascularites. La captation vasculaire physiologique du FDG est quasi nulle, ce qui assure un excellent rapport cible/bruit de fond. Elle permet de plus, contrairement aux autres examens d'imagerie vasculaire d'obtenir une cartographie vasculaire corporelle totale.

L'intérêt attendu de la TEP dans cette situation est de détecter plus précocement les atteintes vasculaires inflammatoires, de faire le bilan d'extension lésionnel et enfin d'évaluer la réponse au traitement (101).

b) Limites de la TEP

(1) L'athérome

La spécificité de la TEP peut être prise en défaut par sa capacité à visualiser l'inflammation au sein des plaques d'athéromes (137). En effet l'athérome fait intervenir un processus inflammatoire via les macrophages qui s'activent dans la paroi du vaisseau, entraînant une hyperfixation du FDG au sein de la paroi vasculaire. De nombreux travaux sur la TEP ont mis en évidence un hyper-métabolisme des gros vaisseaux associé à l'âge et à l'hypercholestérolémie (140-144) secondaire à la présence de plaques d'athérome, notamment les plaques volumineuses et instables, riches en macrophages activés (140,141,143). En pratique, le diagnostic différentiel avec l'athérome pose peu de problèmes, grâce à l'évaluation visuelle des images couplées à la TDM, complétée par une évaluation semi-quantitative en grades (de 0 à 3). La distinction entre athérome et artérite repose sur la répartition topographique et la morphologie des foyers hypermétaboliques, qui dans l'artérite, sont plus intenses (grades 2 ou 3), plus continus sur un segment artériel, et plus souvent localisés à la moitié supérieure du corps (101,145).

(2) La résolution spatiale

La limite de résolution spatiale de la TEP est de 4 à 5 mm, ce qui l'exclut de l'arsenal d'exploration des vascularites touchant les artères de petit et moyen calibre (146). C'est pourquoi seules les vascularites des gros vaisseaux comme la maladie de Horton et la maladie de Takayasu sont correctement étudiées par cette technique.

La littérature médicale rapporte toutefois des cas de fixation du FDG au cours d'autres pathologies vasculaires inflammatoires telles que les périaortites, les aortites, les atteintes aortiques de la maladie de Wegener, la périartérite noueuse, la maladie de Churg et Strauss, les vascularites non typées des gros vaisseaux ou les vascularites post-infectieuses (101,139,147-150).

(3) Autres limites

- L'emploi préalable d'une corticothérapie, même courte, peut induire des modifications métaboliques avec une baisse du niveau d'expression membranaire de GLUT-1 et GLUT-2. Cet outil majeur dans le traitement des vascularites est ainsi une source de faux-négatif (137,151).

- La TEP est d'accessibilité encore limitée et son coût élevé.

- Elle n'apporte de renseignement ni sur l'épaississement pariétal ni sur l'existence de sténoses ou de perturbations hémodynamiques.

c) Utilisation de la TEP dans les vascularites

Depuis le début des années 2000, de nombreuses études évaluant la TEP dans les vascularites ont été réalisées. La plupart concernent de petits effectifs mais 3 séries sont plus importantes : celle de l'équipe de Bleeker-Rovers (139) qui explore par TEP 22 patients hospitalisés pour fièvre inexpliquée ou suspicion de vascularite, celle de Walter

et al. (152) qui compare 26 malades avec artérite des gros troncs à un groupe témoin apparié par âge et sexe et celle de Meller et al. (153) qui réalise une TEP chez 30 patients suspects de vascularite des gros vaisseaux et chez 31 témoins. Elles mettent en évidence une sensibilité de 60 à 77 %, une spécificité d'environ 100%, une valeur prédictive positive de 99,7 à 100 % et une valeur prédictive négative de 68 à 93% pour le diagnostic de vascularite. De plus, il semble exister une forte corrélation entre le grade de l'hyper-métabolisme vasculaire, la VS et la protéine C-réactive, avec une augmentation de la sensibilité à 95 % dans le groupe avec protéine C-réactive élevée (139,152,153). La rentabilité diagnostique de la TEP est meilleure en l'absence de traitement immunosuppresseur (93,3% VS 64,5% (153)).

Dans cette indication, la TEP augmente la précision du diagnostic, le nombre d'indications de biopsie, permet la réalisation d'un bilan d'extension quasi exhaustif des lésions vasculaires de façon plus précise que l'IRM et modifie l'attitude thérapeutique de façon significative (153). Elle semble bien rendre compte de l'efficacité du traitement et pourrait s'avérer être une méthode prometteuse pour le suivi sous traitement ou la détection des rechutes suspectes. Le couplage des images de la TEP à celles du scanner semble apporter une meilleure précision et peut-être un meilleur rendement diagnostique.

Selon la classification des vascularites de Chapel Hill, basée sur le calibre et le type de vaisseaux atteints (154,155), la maladie de Horton (MH) et l'aorto-artérite de Takayasu (MT) sont les deux principales étiologies de vascularites des artères de gros calibre et représentent jusqu'à 17% des causes de F.U.O. chez les personnes âgées (2,17,156).

(1) La maladie de Horton

La MH ou artérite à cellules géantes est une pan artérite inflammatoire, de topographie segmentaire et plurifocale, touchant les artères de gros calibre, essentiellement les branches de la carotide externe mais pouvant diffuser aux

carotides internes et à tous les gros troncs artériels (157). Une pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) l'accompagne dans la moitié des cas ou peut survenir isolément. Le diagnostic, évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, est confirmé typiquement par la positivité de la biopsie d'artère temporale.

L'atteinte des grosses artères est souvent infraclinique et méconnue (157,158) mais peut s'avérer sévère. La survenue d'une aortite au cours d'une MH est un facteur de gravité avec un risque de complication comme la dissection, de pronostic redoutable. L'incidence des anévrysmes aortiques, surtout thoraciques, serait 17 fois supérieure à celle de la population générale (159) et leur prévalence de 22 %, dans une étude transversale chez 45 patients évalués quatre à dix ans après le diagnostic (160). Nueninghoff en 2003, met en évidence dans une population de MH, une fréquence de 27% d'artérite extra-crânienne compliquée après des années de suivi. Sa recherche systématique par TDM thoraco-abdominale lors du diagnostic, fait passer sa fréquence à 45 % (161-163).

Dans la MH, la TEP ne permet pas de détecter l'atteinte inflammatoire temporale, probablement en raison du trop faible calibre de ces artères et de la proximité du métabolisme cérébral normal, très intense (164) mais elle semble avoir un intérêt dans la recherche d'artérite extra-crânienne.

La première étude concernant la contribution de la TEP dans cette indication est celle de Blockmans et al. en 1999 (165). Ces auteurs ont comparé des patients atteints de MH et de PPR à des témoins appariés explorés pour néoplasie ou affection fébrile. Ils observent un hypermétabolisme vasculaire intrathoracique significativement plus élevé chez les malades avec une MH ou une PPR par rapport aux témoins ($p < 0,001$). Il existe également une différence significative en ce qui concerne l'hypermétabolisme artériel non thoracique des membres supérieurs ($p < 0,05$). La même équipe rapporte en 2006, un hypermétabolisme vasculaire objectivé chez 83% des patients de leur série avec une MH, principalement au niveau des artères sous-clavières (74 %), mais aussi au niveau de l'aorte thoracique avec un aspect de pan aortite dans la moitié des cas (166). L'aspect typiquement observé est un hypermétabolisme linéaire et continu de la crosse

aortique, de l'aorte thoracique descendante, et des artères sous-clavières, axillaires, et carotides primitives, souvent bilatéral (figure 13 et 14). Il rapporte également une bonne corrélation entre l'atteinte des épaules dans la PPR et la fixation du FDG dans ces régions (166). Les rares artérites fémorales et tibio-péronières symptomatiques sont également accessibles à la TEP (167).

Depuis, de nombreuses observations d'aortite inclassable (168-172) ou de MH avec artérite extracrânienne (112-114,116,136,173-179) révélées par la TEP ont été rapportées.

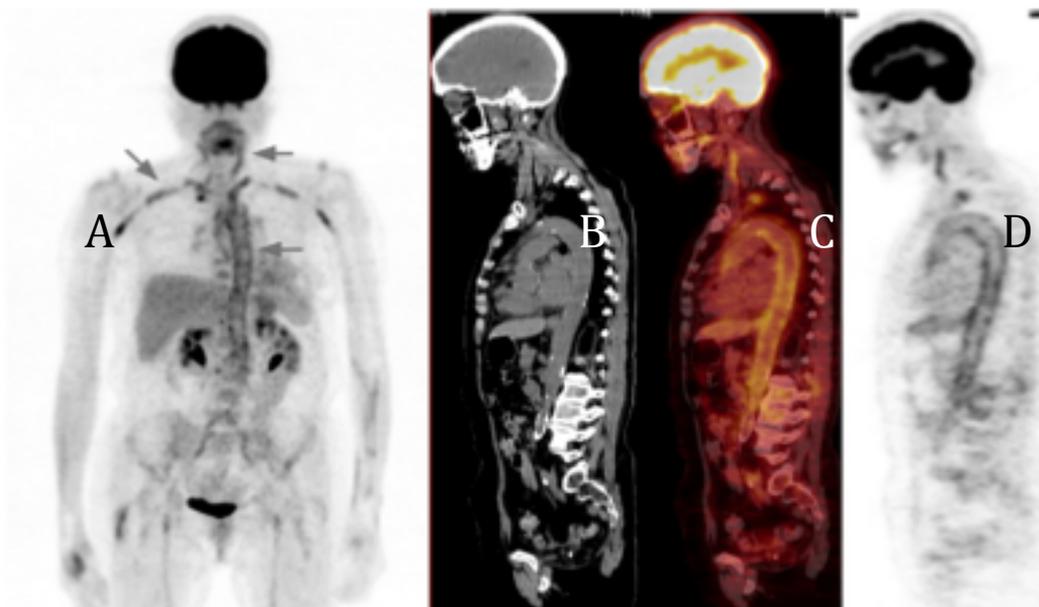


Figure 13: Aspect typique d'aortite et d'atteinte inflammatoire proximale des gros troncs supra-aortiques au cours de la maladie de Horton.

A : coupe frontale (TEP seule) ; B, C, D : coupes sagittales (TDM seule, fusion TDM + TEP, TEP seule).

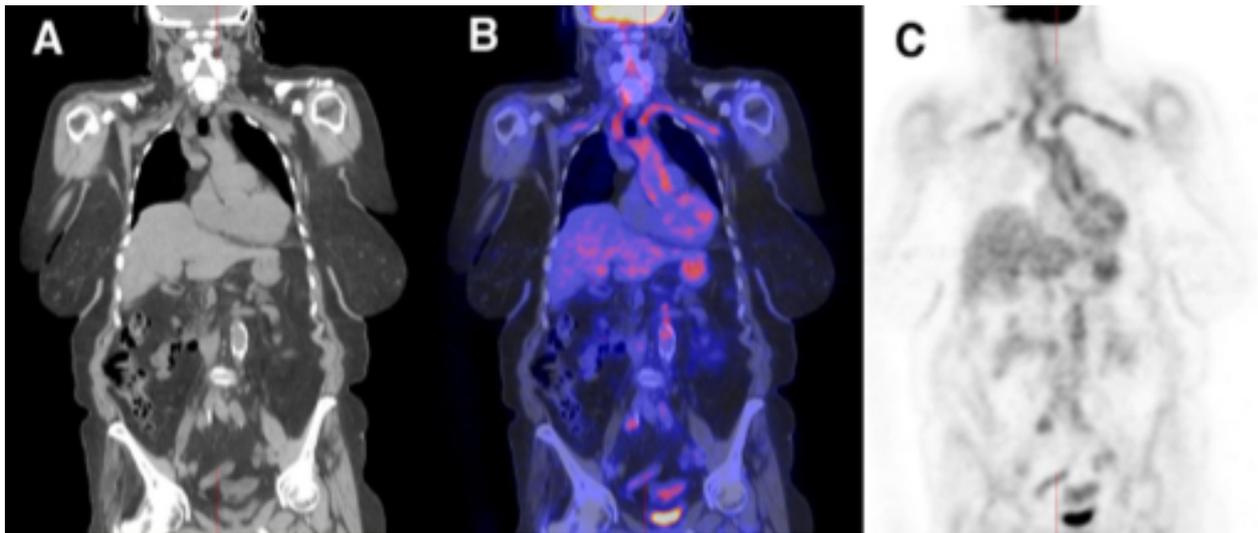


Figure 14: Syndrome inflammatoire inexplicé, à distance d'une corticothérapie pour PPR, chez une femme de 79 ans. Présence d'un hypermétabolisme vasculaire de haut grade intra-thoracique, évocateur d'artérite à cellules géantes, qui sera confirmée par la biopsie d'artère temporale.

A, B, C : coupes frontales (TDM seule, fusion TDM + TEP, TEP seule).

La SUV max serait également importante pour le diagnostic : un seuil de SUV max Aorte/Foie à 1,0 assurerait une sélection optimale entre malades et témoins, avec une sensibilité de 88,9 % et une spécificité de 95,1 % (180).

Plusieurs études semblent montrer une corrélation étroite entre l'accumulation du traceur dans l'aorte et ses branches et les marqueurs biologiques de l'inflammation (151,152,181).

La TEP et l'IRM semblent bien corrélés dans cette indication. Dans une étude prospective de 15 patients, dont 14 MH, avec aortite précoce, la TEP a montré une capacité au moins égale à celle de l'IRM à visualiser l'inflammation artérielle (56 % des régions vasculaires étudiées, contre 53 %) (145,182).

Ainsi, la TEP peut être une contribution majeure au diagnostic de MH, notamment

dans les formes masquées ou atypiques, et lorsque la biopsie d'artère temporale est négative (137). La visualisation d'un hyper-métabolisme typique permet alors d'évoquer le diagnostic et légitime les escalades thérapeutiques parfois nécessaires. Enfin, une imagerie métabolique par le FDG négative permet d'écarter une artérite profonde occulte, devant une PPR accompagnée de fièvre et d'un syndrome inflammatoire important (183).

(2) La maladie de Takayasu

La MT est une aorto-artérite à cellules géantes du sujet jeune, le plus souvent de sexe féminin, qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques très particuliers. Elle évolue en deux phases: une phase purement inflammatoire, de diagnostic difficile, devant des manifestations cliniques le plus souvent non spécifiques, et une phase lésionnelle, qui correspond au stade des complications vasculaires à type de sténoses, occlusions et anévrismes. En réalité, les deux phases sont parfois intriquées, avec la persistance à bas bruit d'une activité inflammatoire artérielle prolongée, mal corrélée à la biologie (184), et des poussées évolutives tardives. Outre le bilan lésionnel régulier, il apparaît crucial de pouvoir tracer avec précision l'activité inflammatoire artérielle de la maladie. L'artériographie conventionnelle reste irremplaçable dans les formes compliquées, mais ne détecte pas les phases précoces. L'IRM combinée à l'angio-RM avec injection de produit de contraste est un examen majeur, qui peut révéler avec précision la présence d'un œdème inflammatoire de la paroi artérielle, lequel ne précède cependant pas obligatoirement la survenue d'une sténose (185,186). La détection de la maladie en phase inflammatoire semble primordiale et conditionne la thérapeutique.

Depuis l'étude de Blockmans en 1999, l'utilisation de la TEP dans la MT a été rapportée à la fois sous forme de publications isolées et de plusieurs séries (187-191) mais d'effectifs toujours limités compte tenu de la faible prévalence de la maladie. Elle semble utile dans le diagnostic positif mais aussi dans le bilan lésionnel de la maladie. Webb et al. (188) explorent par TEP, en parallèle à d'autres techniques dont

l'artériographie conventionnelle, 18 MT (dont 12 actives et six inactives) compliquées de sténoses, occlusion, ou anévrismes. Les foyers hypermétaboliques sont décrits comme linéaires, continus à la phase précoce et en « patch » aux phases plus tardives. La performance de la scintigraphie s'avère excellente pour le diagnostic de MT active, avec une sensibilité de 92 %, une spécificité et une VPP de 100 %, et une VPN de 85 %.

Kobayashi et al. (189) étudient l'apport de la TEP au 18-FDG couplée au scanner chez 14 patients présentant une MT, dont 11 avec une maladie active. Les auteurs rapportent de très faibles intensités de fixation vasculaire du FDG (mesurées par la SUVbw) chez la majorité de leurs patientes. En effet, la SUV des fixations vasculaires est comprise entre 1,2 et 2,3 ce qui fait dire aux auteurs que sans la fusion des images scanographiques, ils n'auraient pas considéré comme pathologiques certaines de ces fixations. En plaçant assez bas le seuil d'hypermétabolisme (SUV à 1,3), la sensibilité de l'examen atteint 91 % et la spécificité 89 %.

La TEP semble au moins équivalente à l'IRM dans la détection des atteintes vasculaires. D'après Meller (182), elle identifie comme active 76% des régions vasculaires étudiées, contre 32 % pour l'IRM chez des patients en phase précoce de MT. Dans une étude sur six patientes atteintes d'une MT active, explorées conjointement par TEP et IRM, les deux techniques sont jugées complémentaires pour obtenir une appréciation complète des atteintes de la MT mais la scintigraphie apparaît beaucoup plus fiable que l'IRM pour apprécier l'activité inflammatoire vasculaire avec une bonne corrélation entre la fixation du FDG sur la paroi des vaisseaux et l'activité de la maladie (187). Les patientes traitées et en rémission biologique et clinique voient leur TEP se normaliser alors qu'une patiente, dont la TEP avait confirmé le contrôle de la maladie initialement, voit réapparaître les lésions vasculaires en TEP de façon concomitante à la réapparition de la symptomatologie clinique.

d) Utilisation de la TEP dans la sarcoïdose

La sarcoïdose est une pathologie atteignant préférentiellement le parenchyme

pulmonaire et les ganglions hilaires et médiastinaux. Cependant les organes atteints peuvent être multiples et les présentations cliniques variables avec des symptômes peu spécifiques. La radiographie et le scanner thoraciques restent les examens de référence en première intention mais les examens de médecine nucléaire, la TEP au 18-FDG et la scintigraphie au gallium 67, semblent avoir un intérêt dans l'évaluation de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement (192,193). Ils permettent de détecter de façon précoce des atteintes infra-cliniques méconnues. Plusieurs études mettent en évidence une supériorité de la TEP par rapport à la scintigraphie au gallium 67 avec une meilleure sensibilité (194,195).

Cependant, la TEP au 18-FDG, du fait de son caractère non spécifique, ne permet pas différencier une sarcoïdose d'un lymphome par exemple ou d'une autre pathologie maligne ou infectieuse (194,196), ce qui limite son utilisation à une orientation diagnostique et laisse le recours à l'anatomopathologie quasi-systématique pour le diagnostic positif.

L'intérêt dans l'évaluation de la réponse thérapeutique a été démontré avec une corrélation entre l'activité de la maladie et la fixation du FDG (197,198).

3. Utilisation de la TEP dans les pathologies infectieuses

Tahara et al. ont été les premiers à décrire en 1989 une hyperfixation intense du FDG dans un cas d'abcès abdominal. Depuis, de nombreux cas de fixation du FDG dans des lésions infectieuses ou inflammatoires réalisant des faux positifs dans des études menées dans un but oncologique ont été rapportés et de nombreuses études prospectives ont été publiées sur l'emploi de la TEP-FDG dans le diagnostic des maladies infectieuses.

La sensibilité globale de la TEP-FDG pour détecter les lésions infectieuses semble élevée, de même que la valeur prédictive négative. Ichiya et al. rapportaient en 1996 une sensibilité de 92 % (23/25) pour la détection de différentes lésions infectieuses (199). En 1998, Sugawara et al. (200) identifiaient correctement les sites infectieux

chez 10 des 11 patients de leur série et Stumpe retrouvait le foyer infectieux chez ses 27 patients (201). En 2009, l'équipe de Simons a étudié l'intérêt de la TEP dans la détection des infections chez les patients d'unité de soins intensifs ou de réanimation. Ils ont démontré une sensibilité de 100%, une spécificité de 79%, une valeur prédictive positive de 88% et une valeur prédictive négative de 100%.

a) Les métastases septiques

Les localisations métastatiques septiques peuvent poser de vrais problèmes diagnostiques en raison de leur atteinte souvent infra-clinique. Compte tenu de leurs conséquences thérapeutiques et pronostiques, il importe de les identifier ou, au contraire, de pouvoir les éliminer avec certitude et donc de bénéficier d'examen d'imagerie aux sensibilités et spécificités élevées. L'intérêt de la TEP au FDG dans cette indication n'a été étudié que dans des cas individuels ou de petites séries. Dans l'étude de Stumpe (201), les localisations vasculaires infectieuses étaient identifiées dans tous les cas et à l'inverse, le diagnostic d'aortite septique était éliminé chez 2 patients suspects d'anévrisme mycotique. Il a été rapporté d'autre part un intérêt éventuel de la technique dans les endocardites (202) ou pour identifier les complications septiques profondes des cathéters veineux centraux (203) ou des prothèses vasculaires (204). Dans cette dernière indication, Fukuchi et al. (205), dans une étude prospective portant sur 33 patients suspects de surinfection de greffons artériels, ont montré la supériorité de la TEP au FDG par rapport à la TDM (sensibilité 91 % versus 64 %, VPP 91 % versus 70 % et VPN 95 % versus 83 %). La spécificité de 64% s'élevait à 90% avec l'utilisation de critères précis d'interprétation de la fixation du FDG (205). Ces données sont confirmées par d'autres études plus récentes (206,207). Les auteurs soulignent l'importance de respecter un certain délai entre la chirurgie et la réalisation de l'acte afin de diminuer les cas de faux positifs liés à l'inflammation postopératoire. Bleeker-Rovers et al. (208) ont publié un travail rétrospectif sur l'utilité de la TEP au FDG comparativement aux autres techniques d'imagerie pour la détection des métastases septiques chez les patients présentant une bactériémie. Trente examens sur 40 ont

révélé un foyer infectieux secondaire. La valeur prédictive négative était de 100%, la VPP de 91% et la TEP a été la première technique à le révéler dans 18 cas (45%). Dans une étude plus récente réalisée par la même équipe sur 115 patients non neutropéniques avec une bactériémie à bacille gram négatif et 230 contrôles, une métastase septique était diagnostiquée chez 67,8% des patients contre 35,7% des patients contrôles. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive étaient de 100%, 87%, 100%, et 89%, respectivement (208).

b) Les infections ostéo-articulaires

Les infections du squelette sont fréquentes, avec des signes cliniques et biologiques sont parfois frustes et non spécifiques aux stades initiaux et la précocité du diagnostic est capitale pour optimiser leur prise en charge. De nombreuses techniques d'imagerie radiologiques et scintigraphiques sont d'ores et déjà utilisées.

En 2003, l'équipe de Chacko (209) a réalisé 167 TEP-FDG pour évaluer 175 foyers infectieux. La TEP-FDG était capable d'exclure l'ostéomyélite avec une exactitude diagnostique de 92 %. Depuis de nombreuses études ont montré de bonnes performances de la TEP au 18-FDG et donc un intérêt potentiel dans la prise en charge des ostéites chroniques, des spondylodiscites, des infections des pieds diabétiques ou des infections de prothèses.

(1) Les ostéomyélites

Dans le diagnostic de l'ostéomyélite, les radiographies standard ont une sensibilité comprise entre 43 et 75 % pour une spécificité entre 75 et 83 %. Celle de la TDM se situe entre 65 et 75 %. L'IRM en revanche est beaucoup plus performante avec une sensibilité comprise entre 82 et 100 % pour une spécificité entre 75 et 96 %. La scintigraphie osseuse présente une sensibilité estimée entre 73 et 100 % selon les études alors que la scintigraphie au ⁶⁷Ga possède une spécificité d'environ 70 % pour

une sensibilité comprise entre 25 et 80 %. La scintigraphie aux leucocytes marqués par l'¹¹¹In ou le ^{99m}Tc, avec une irradiation bien moindre, a une sensibilité et une spécificité situées entre 80 et 90 % et est devenue la technique de choix pour les infections des membres alors que le ⁶⁷Ga est plutôt réservé au squelette axial (210). Dans l'ostéomyélite, la présence de cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages) avec une hyperactivité métabolique conduit à une augmentation de la fixation du FDG (110,200,211). Guhlmann a été le premier à réaliser une étude prospective sur le rôle possible de la TEP dans le diagnostic des ostéomyélites chroniques. La précision diagnostique de la TEP était de 97% pour le squelette périphérique et de 93% pour le squelette axial. Dans une autre étude du même groupe portant sur 31 patients, la sensibilité et la spécificité de la TEP étaient de 100% et 92% respectivement (5,211,212). Par la suite Meller (213), de Winter (214) et Zhuang (215) retrouvent des résultats similaires. Ainsi la TEP dans cette pathologie offre une excellente sensibilité (au moins 95%) et une spécificité de 87% à 91% (213,216) et la sensibilité n'est pas diminuée par un traitement antibiotique antérieur, contrairement à la scintigraphie aux leucocytes marqués (217). De plus Chacko démontre que la résolution spatiale et le contraste de la TEP permettent de différencier une ostéomyélite d'une infection des tissus mous (209). Toutefois, des faux positifs peuvent être observés dans les fractures aiguës, les arthrites inflammatoires, et en post-opératoire précoce (110,218,219).

(2) Les spondylites et spondylodiscites

Dans les spondylites et les spondylodiscites, la TEP combine une sensibilité et une spécificité élevées (110,211,220-222) et apporte un intérêt chez les patients porteurs de matériel prothétique où l'IRM ne peut être réalisée. De plus, de part sa sensibilité élevée, elle permet, en cas de négativité, la limitation des explorations (5,214,221,223).

(3) Infections de prothèses

De nombreuses études ont montré de bonnes performances de la TEP au 18-FDG et donc un intérêt potentiel dans la prise en charge des infections de prothèses sachant que la technique est moins performante pour les prothèses de genoux que pour les prothèses de hanche (110).

Il persiste une augmentation de la fixation du FDG dans les suites d'une arthroplastie pendant plusieurs mois, et ce même en l'absence de complication (217). Cette hyperfixation peut être due à une inflammation aseptique post opératoire (217).

La TEP semble plus avantageuse que l'imagerie anatomique dans le diagnostic des infections de prothèses articulaires car elle n'est pas artefactée par le matériel métallique et fait preuve d'une meilleure résolution (216). La sensibilité est d'environ 90% selon les études avec une spécificité allant de 72% à 89% selon les localisations étudiées (217).

c) Les pieds diabétiques

Une ostéomyélite est présente chez 33% des infections de pieds des patients diabétiques et est le plus souvent secondaire à une contamination directe par contiguïté. Dans cette indication, la TEP apparaît légèrement moins sensible que l'IRM mais plus spécifique (78% contre 91% et 93% contre 81%, respectivement) avec une valeur prédictive positive de 78% et valeur prédictive négative de 93% (224). Dans l'étude de Basu en 2007, la SUVmax était de 2,9 à 6,2 dans les ostéomyélites (225). Dans l'étude de Keidar portant sur 14 patients diabétiques avec 18 sites infectieux suspectés, la TEP au 18-FDG a permis de différencier les ostéomyélites des infections des tissus mous dans tous les cas, et s'est avérée plus performante que le scanner seul (226).

Cependant, compte tenu du nombre et des performances correctes des autres techniques, et en l'absence d'études prospectives de plus grande envergure, la TEP-FDG ne devrait être réservée qu'aux cas restant d'interprétation difficile après les examens conventionnels (211,212,216).

d) Les affections pulmonaires

En ce qui concerne les affections pulmonaires, de nombreux auteurs ont tenté, mais sans succès en raison de l'insuffisance de spécificité du traceur, d'établir des critères de différenciation entre lésions malignes et lésions infectieuses en particulier tuberculeuses lorsque les examens bactériologiques sont négatifs. Pour Hara et al. (227), il est impossible de différencier l'hyperfixation du FDG chez 79 patients présentant un cancer broncho-pulmonaire et 14 autres une tuberculose évolutive. Le diagnostic nécessite donc souvent actuellement un examen anatomo-pathologique. Des études dynamiques de l'évolution de la SUV ont été proposées. Cette dernière aurait tendance à augmenter dans le temps lors d'une deuxième acquisition tardive pour les lésions malignes et au contraire à diminuer pour les lésions inflammatoires ou infectieuses. Ce type d'études relève encore à ce jour de protocoles de recherche et ces résultats sont à confirmer par d'autres études (228).

e) Immunodépression

Les patients immunodéprimés, plus vulnérables aux infections opportunistes et à certaines tumeurs, représentent un cas particulier. La TEP au 18-FDG permet de localiser les foyers infectieux ainsi que les lésions malignes chez ces patients. Dans une étude portant sur 57 patients sidéens et fébriles, O'Doherty et al. (229) ont rapporté une sensibilité et une spécificité respectivement de 92 et 94 % de la TEP au 18-FDG pour localiser les sites de maladies infectieuses d'étiologies très variées comme *Cryptococcus néoformans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, des mycobactéries atypiques mais aussi des lymphomes. La TEP-FDG serait particulièrement utile pour les lésions du système nerveux central chez les patients atteints de sida chez lesquels les lésions de toxoplasmose et de lymphome sont fréquentes et que la TDM et l'IRM ne permettent pas toujours de différencier. Dans une revue de la littérature sur le sujet, Vos et al. (123) ont rapporté que la fixation du FDG était significativement plus élevée dans les cas de lymphome que dans ceux de toxoplasmose cérébrale. D'après ces

auteurs, la TEP pourrait être d'une grande utilité pour le choix de la thérapeutique, en particulier lorsque la biopsie des lésions est délicate ou impossible. Cependant, en raison de la fixation physiologique intense du FDG au niveau du cortex cérébral, seuls les lymphomes de haut grade de malignité, très hyper-métaboliques, peuvent être mis en évidence.

IV. RATIONNEL SCIENTIFIQUE

Comme nous l'avons vu précédemment, les fièvres prolongées inexplicables et les syndromes inflammatoires nus sont un réel défi diagnostique avec plus de 200 causes décrites et un échec diagnostique fréquent. Leur prise en charge reste, malgré les progrès techniques actuels, un des exercices les plus difficiles de la médecine actuelle et il n'y a pour l'instant aucune stratégie parfaitement validée.

La liste des examens complémentaires réalisés à visée diagnostique est souvent longue avec un coût non négligeable, comprenant des examens à la fois biologiques avec des techniques biochimiques, hématologiques et immunologiques, microbiologiques avec des sérologies variées et des cultures microbiologiques, mais aussi de nombreux examens d'imagerie, des endoscopies et des biopsies. Ils n'amènent que rarement au diagnostic final mais orientent vers une étiologie et dirigent la réalisation de biopsies. La rentabilité diagnostique des examens, même des plus sensibles, ne peut être que faible, compte tenu de la multiplicité des étiologies et du nombre élevé de cas restant sans diagnostic.

La stratégie « étape par étape », basée sur un consensus d'expert, est classiquement utilisée (figure 15). Elle débute par un examen clinique approfondi, suivi d'un bilan biologique initial puis d'une radiographie thoracique et d'une échographie abdominale. Ensuite viennent les examens de 2^e, 3^e et 4^e intention. Les différents examens sont réalisés par étape, d'autant plus rapidement que l'état du patient est grave, alors que lorsque la fièvre est bien tolérée, chaque phase est orientée par les

résultats des examens précédents. Dans cette approche, le nombre des examens complémentaires peut être très important avec un coût élevé (24).

L'alternative actuelle, en l'absence de point d'appel clinique, est de réaliser de façon précoce une scintigraphie du corps entier à la recherche d'une étiologie et d'un foyer à biopsier (figure 15). L'enjeu est d'essayer de définir une prise en charge rationnelle sans oublier les préoccupations médico-économiques. Il s'agit de l'approche « globale ». La scintigraphie est réalisée après l'étape clinique et un bilan biologique simple, en l'absence de point d'appel. Elle se justifie par le fait que les examens complémentaires de 2^e, 3^e et 4^e intention ont, dans ce cas, un apport diagnostique inférieur à 20% et que la majorité des causes sont néoplasiques, inflammatoires ou infectieuses, décelables par la scintigraphie. Cet examen pourrait permettre de déceler une pathologie focale précocement, avant les modifications morphologiques, pourrait être positive dans des maladies inflammatoires non détectées par l'imagerie conventionnelle, pourrait mettre en évidence des hyperfixations de sites non suspectés ou révéler le caractère actif de lésions présumées inactives.

En ce qui concerne le traceur utilisé, le 18-FDG semble actuellement le plus intéressant. Il n'y a que peu d'études comparatives mais toutes sont en faveur de la TEP. La rentabilité diagnostique de la scintigraphie au gallium 67 a été évaluée entre 7.4 et 29% (74,83). Seuls 2 auteurs l'ont comparée à la TEP. Blockmans en 2001 (7) a mis en évidence un apport diagnostique de 35% pour la TEP contre 25% pour la scintigraphie. De plus, tous les foyers détectés avec le gallium, l'étaient aussi avec la TEP. Meller en 2000 (6) a lui aussi conclu à la supériorité du FDG sur le gallium dans les fièvres au long cours sur une série de 18 patients ayant bénéficié des deux examens. Cette supériorité s'explique par différents phénomènes. Tout d'abord, sur le plan technique, la TEP permet d'obtenir des images dont la résolution spatiale est au moins deux fois supérieure à celle des techniques scintigraphiques classiques. Par ailleurs, il existe un meilleur contraste (rapport signal sur bruit) en TEP qu'en scintigraphie au gallium. Enfin, la biodistribution du FDG joue également un rôle avec une accumulation au sein des lésions inflammatoires des vascularites, causes fréquentes de F.U.O. En ce qui concerne

la scintigraphie aux leucocytes marqués, l'apport diagnostique dans les FOU serait d'environ 22% selon les études (3,28,87) avec une sensibilité inférieure à celle de la TEP (20% contre 86% selon Seshadri en 2012 (87)). Cet examen dont les indications sont restreintes aux infections osseuses ou de prothèses est peu à peu délaissé au profit de la TEP au 18-FDG.

Les avantages de la TEP sont son caractère peu invasif et sa capacité de mettre en évidence une hyperfixation dans les pathologies néoplasiques, infectieuses et inflammatoires : les 3 grands groupes étiologiques des FOU. Il s'agit d'un examen coûteux mais qui pourrait être utile dans cette stratégie diagnostique, et qui pourrait permettre de diminuer le délai diagnostique, le nombre d'examens réalisés et ainsi le coût de la prise en charge si il est réalisé précocement.

La contribution de la TEP au 18-FDG dans le diagnostic de FOU a été étudiée dans plusieurs séries de FOU. Elle serait de 16 à 69 % selon les études (3,4), ce qui est supérieur à l'apport de toutes les autres techniques d'imagerie évaluées. Elle n'a pour l'instant été que peu évaluée dans la littérature selon l'approche globale (10,18,87,230) mais l'apport diagnostique serait de 34 à 52%.

Cette différence entre les séries est assez facilement expliquée par les critères d'inclusions différents, des patients sélectionnés et différents en fonction des services. De plus la plupart des études ne sont pas prospectives et ne comportent pas de groupes témoins.

Ainsi, la TEP pourrait être l'examen systématique à réaliser dans la stratégie diagnostique des FOU de façon précoce, qui pourrait avoir la meilleure rentabilité diagnostique et qui permettrait une diminution du coût du diagnostic et de la durée d'exploration qui peut être délétère chez certains patients graves. Par rapport à ces études, notre protocole présenté ici a l'avantage d'être prospectif, de s'adresser à des FOU et syndromes inflammatoires non sélectionnés, avec un accès rapide à la TEP.

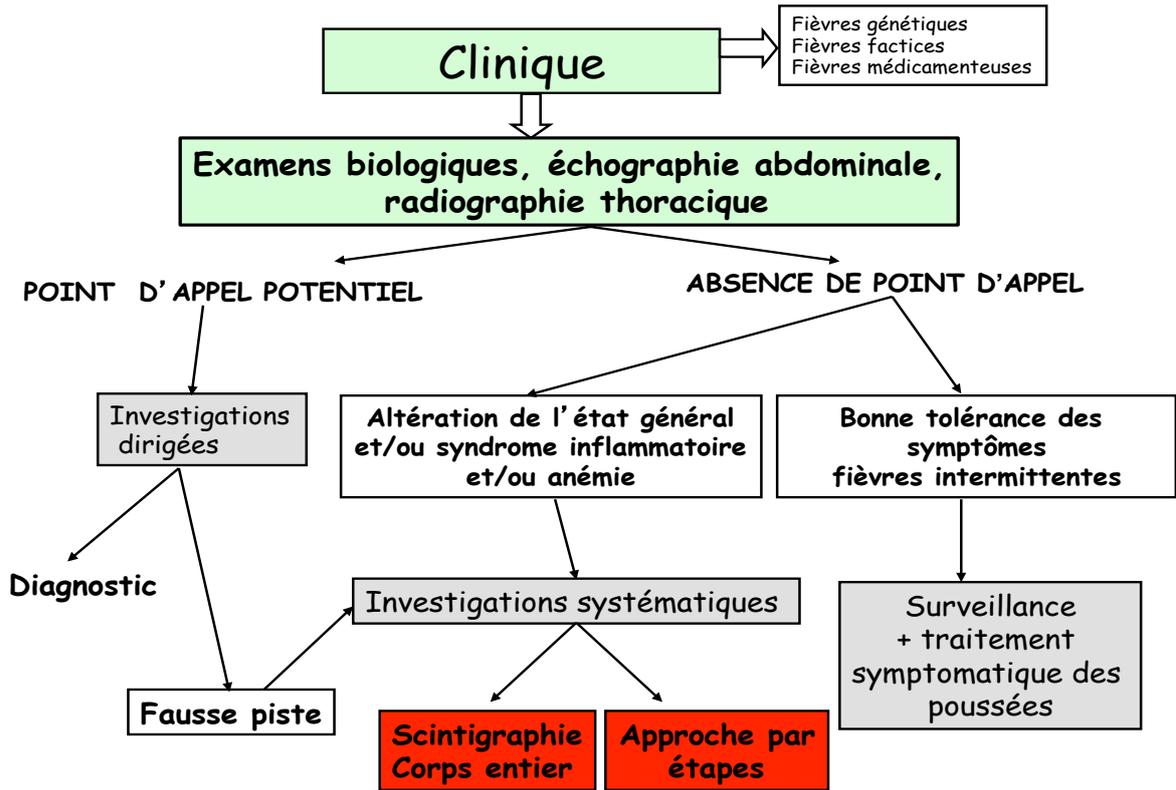


Figure 15 : schéma des différentes stratégies basées sur des avis d'experts dans le diagnostic d'une FUO.

2^{ème} partie :

MATERIEL ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE

Ce travail de thèse s'intègre dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique national. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, nationale, comparative, concernant les patients présentant une FUO ou un syndrome inflammatoire nu, pris en charge dans les services de médecine interne des différents centres investigateurs de mai 2008 à juin 2012.

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

A. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la rentabilité diagnostique de la TEP (c'est à dire la proportion de patients chez qui le diagnostic étiologique est réalisé grâce à la TEP) lorsqu'elle est réalisée précocement chez les patients présentant une fièvre prolongée d'origine indéterminée ou un syndrome inflammatoire nu.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- la comparaison de la rentabilité diagnostique de la TEP au 18-FDG à la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne couramment utilisée dans les FUO et syndromes inflammatoires nus
- d'évaluer la sensibilité et la spécificité de la TEP

III. CENTRES INVESTIGATEURS

Il s'agit d'une étude multicentrique incluant les centres investigateurs suivants :

- Hôpital Dupuytren, CHU de LIMOGES
- Hôpital Sud, CHU de RENNES
- Hôpital Claude HURIEZ, CHU de LILLE
- Hôpital Nord, CHU d'AMIENS
- Hôpital PURPAN, CHU de TOULOUSE
- AP-HP CHU de LA PITIE SALPETRIERE
- AP-HP CHU de BICHAT
- CHU de CAEN

IV. POPULATION ETUDIEE

A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Les patients répondant aux critères actuels de FUO, de fièvre prolongée intermittente ou de syndrome inflammatoire nu.
- Sans diagnostic après 3 consultations auprès d'un médecin senior expérimenté dans le domaine des fièvres prolongées ou 3 jours d'hospitalisation.
- Pré requis d'exams complémentaires négatif. Ce bilan préalable à l'inclusion doit être récent (moins de 15 jours) ou vérifié à nouveau.
- Recueil du consentement éclairé.

Le diagnostic de FUO repose sur les critères suivants:

- Fièvre prolongée depuis au moins 3 semaines,
- Température supérieure à 38.3°C,
- Pas de diagnostic après 3 consultations auprès d'un médecin senior expérimenté ou 3 jours d'hospitalisation.

Le diagnostic de fièvre prolongée intermittente (sous-groupe des FUO), repose sur les critères suivants :

- Fièvres répondant aux critères de FUO,
- Intervalles libres entre les accès avec apparente rémission entre les crises,
- Au moins 3 accès fébriles.

Les syndromes inflammatoires sans signes cliniques d'orientation répondent aux critères suivants :

- Un syndrome inflammatoire biologique franc avec VS \geq 50 à la première heure, et/ou élévation d'au moins un autre paramètre inflammatoire (haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène ou C réactive protéine),
- Evolution depuis plus de 3 semaines,
- Interrogatoire et examen clinique n'apportant aucun signe d'orientation diagnostique,
- Négativité du bilan réalisé en 3 consultations auprès d'un médecin senior expérimenté ou 3 jours d'hospitalisation.

B. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Patients incapables de comprendre ou d'adhérer au protocole: la réalisation du protocole peut nécessiter plusieurs séries d'examens programmés.

- Femme enceinte ou sans contraception.
- Contre-indications aux examens iodés ou à la TEP au ¹⁸FDG.
- Patients immunodéprimés, car les investigations diagnostiques sont différentes.
- Patients présentant des F.U.O autres que la forme usuelle : VIH positifs, patients neutropéniques et F.U.O nosocomiales.
- Patients mineurs, patients majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou patients privés de liberté.

V. DEROULEMENT DE L'ETUDE

A. Bilan de pré-inclusion

Avant l'inclusion du patient, l'interrogatoire et l'examen clinique sont repris par l'un des investigateurs de l'essai et colligés dans le cahier d'observation. Ces données sont détaillées dans l'annexe 2.

Le même investigateur vérifie que les examens nécessaires dans le bilan initial de syndrome inflammatoire ou de fièvre inexpliqués ont été réalisés (leur réalisation est laissée libre à l'appréciation du médecin). Ces examens sont détaillés dans l'annexe 3.

Dans le cas où la fièvre ou le syndrome inflammatoire restent sans point d'appel, les patients sont pré inclus s'ils n'ont pas de critères de non éligibilité et sont ensuite soumis à un protocole diagnostique standardisé lors d'une courte hospitalisation (éventuelle hospitalisation de jour) :

- *Vérification de la température* par un membre du personnel soignant.

- Examens biologiques :

- Trois hémocultures en milieu aéro-anaérobie si elles n'ont pas été faites auparavant.
- Coproculture, examen parasitologique des selles.
- Protéïnurie des 24 heures.
- TSH.
- Ferritinémie.
- Enzyme de conversion de l'angiotensine.
- ANCA.

- Examens sérologiques :

- Sérologies bactériennes (salmonella, brucella, tréponème, borrelia, coxiella burnetii, yersinia, mycoplasme, toxoplasme).
- Sérologies virales (CMV, EBV, hépatite B, hépatite C).

- Examens réalisés par un spécialiste :

- Echographie cardiaque trans-thoracique.
- Examen ophtalmologique
- Examen gynécologique et échographie pelvienne.

Si un point d'appel clinique ou biologique est mis en évidence, des investigations complémentaires appropriées sont mises en route et en cas de diagnostic mis en évidence le patient ne sera pas inclus.

B. Inclusion

Cette étape est réalisée si le bilan de pré-inclusion n'a pas permis de mettre en évidence de diagnostic. L'hospitalisation n'est pas obligatoire.

C'est lors de cette étape que sont réalisées la TDM et la TEP. Les examens d'imagerie sont interprétés en aveugle par le médecin radiologue et par le médecin de médecine nucléaire, afin de ne pas influencer les résultats.

Examens morphologiques et fonctionnels :

- Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.
- TEP au ¹⁸FDG couplée à une tomodensitométrie.

C. Bilan de troisième intention

Il s'agit d'une étape invasive, programmée, avec ou sans hospitalisation en fonction des patients.

Dans le cas où il existe une piste diagnostique après les examens morphologiques, la suite des investigations est orientée.

Si ils ne mettent en évidence aucune hypothèse, les examens seront hiérarchisés en fonction des patients.

Examens endoscopiques :

- Endoscopie digestive avec fibroscopie oesogastroduodénale et biopsie du grêle (avec la recherche de maladie de Whipple par PCR) et coloscopie totale avec iléoscopie terminale et biopsies systématiques.
- Echographie cardiaque trans-oesophagienne.
- Endoscopie bronchique si le patient est fumeur.

Biopsies :

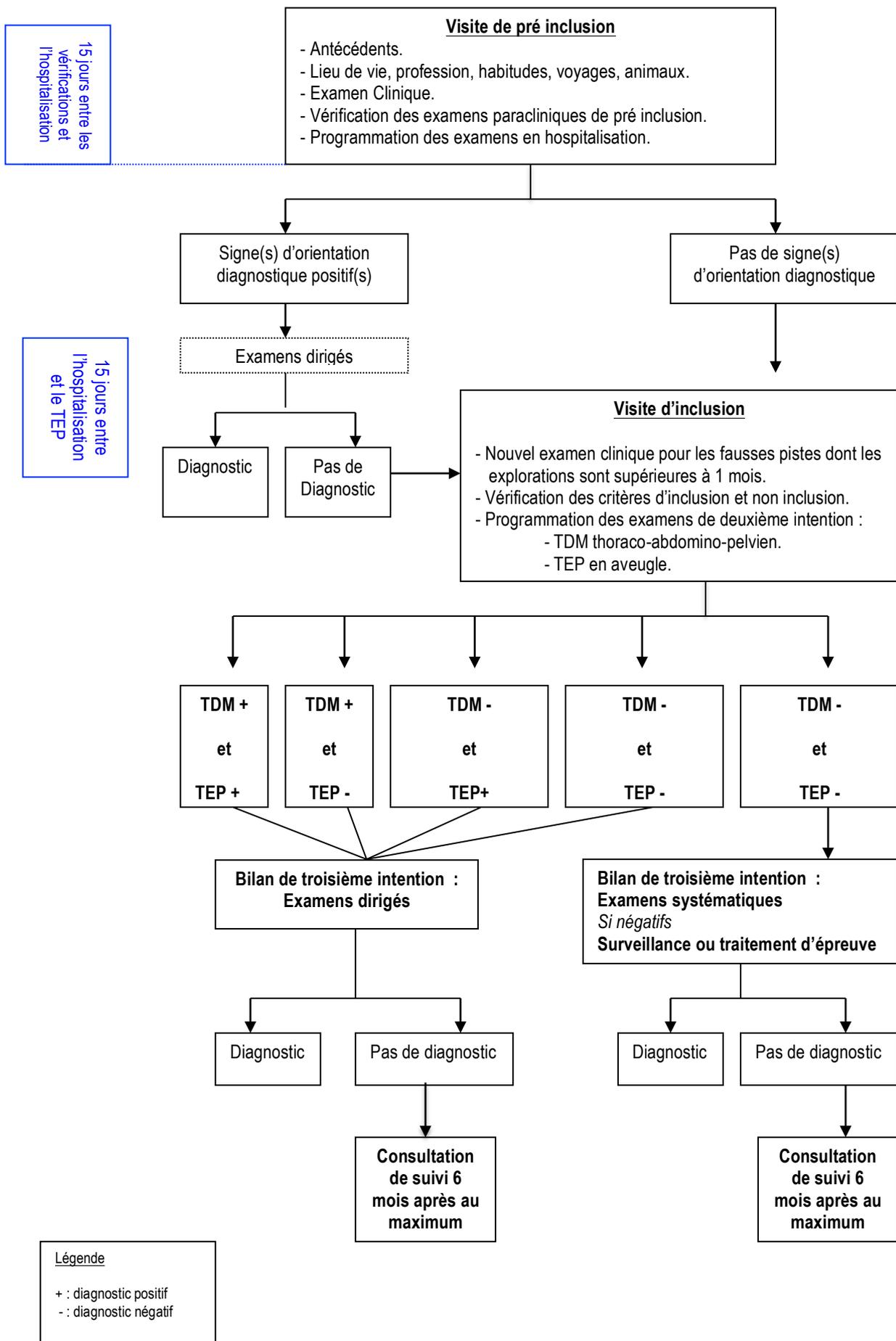
- Biopsie de l'artère temporale après 55 ans (systématique).
- Biopsie ostéomédullaire et/ou biopsie hépatique en fonction des patients et de quelques critères d'orientation.

D. Suivi des patients

A l'issu du bilan de troisième intention, il existe deux possibilités :

- Existence d'un diagnostic : fin du suivi.
- Absence de diagnostic : consultation de suivi à 6 mois.

VI. SCHEMA DE L'ETUDE



VII. CRITERES D'EVALUATION

A. Critère principal

Le critère principal de jugement est la proportion de patients chez qui une orientation étiologique de la FUO ou du syndrome inflammatoire inexpliqué est réalisée par la TEP.

Un examen est considéré comme contributif au diagnostic quand il désigne un organe ou un tissu dont l'atteinte correspond au diagnostic du syndrome inflammatoire inexpliqué ou de la FUO.

Il est non contributif si l'anomalie mise en évidence est sans rapport avec la cause des symptômes ou si aucun diagnostic n'est finalement réalisé.

B. Critères secondaires

La rentabilité diagnostique de la TEP sera comparée à celle de la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, autre examen d'imagerie de référence.

Pour évaluer la sensibilité et la spécificité, il faut définir les vrais et faux positifs et vrais et faux négatifs de la TEP :

- Un résultat anormal de la TEP est considéré comme vrai positif quand l'anomalie à la TEP désigne un organe ou un tissu dont l'atteinte correspond au diagnostic du syndrome inflammatoire inexpliqué ou de la FUO.
- Un résultat anormal de la TEP est considéré comme faux positif, quand l'anomalie décelée n'est pas liée à la maladie en cause ou n'a pas permis de conduire au diagnostic.
- Une TEP normale est considérée comme vrai négatif si la cause n'est pas décelable à la TEP ou si aucune cause n'est décelée malgré la poursuite des recherches et un suivi d'au moins 6 mois.

- Une TEP normale est considérée comme faux négatif si une infection, une inflammation focale ou un cancer est diagnostiqué par un autre examen ou dans le suivi.
- Un scanner est considéré comme normal lorsqu'il n'est mis en évidence aucune anomalie ou lorsque il s'agit d'anomalies physiologiques bénignes et déjà connues comme une diverticulose colique non compliquée ou un kyste rénal bénin.
- La TEP au 18-FDG est considérée comme normale lorsqu'il n'y a aucune hyperfixation en dehors des zones de fixation physiologiques ou lorsqu'il s'agit d'anomalies bénignes comme une fixation diffuse médullaire en rapport avec un syndrome inflammatoire.

VIII. ANALYSE STATISTIQUE

Les données descriptives ont été analysées pour l'ensemble des patients de la cohorte.

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyennes et d'écart-types. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives entre 2 groupes de sujets ont été réalisées par les tests de Chi² ou par les tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et du nombre de classes dans les variables considérées. Les variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Statview software version 5.

3^{ème} partie : RESULTATS

I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE NOTRE COHORTE

Pour la réalisation de notre étude, nous avons colligé les données de 4 centres : le CHU de Limoges, le CHU d'Amiens, le CHU de Bichat et le CHU de La Pitié.

79 patients ont été inclus : 43 patients de Limoges, 12 patients d'Amiens, 18 patients de La Pitié et 6 patients de Bichat (figure 16).

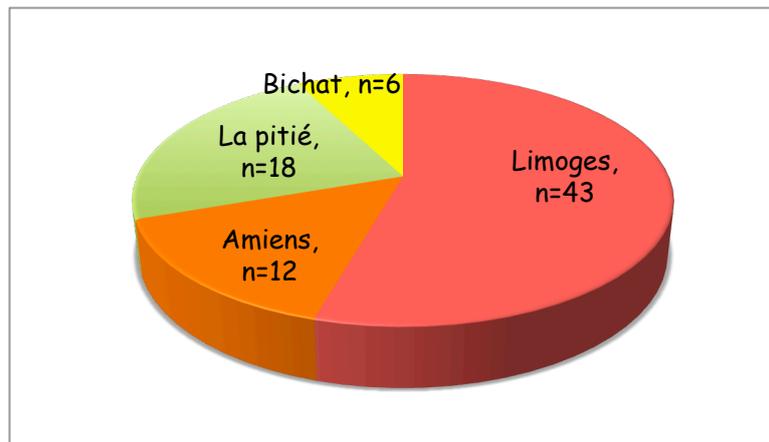


Figure 16 : répartition des patients par centre d'inclusion.

55 patients (69,6%) présentaient une fièvre d'origine indéterminée (27 patients (34,2%) avec une fièvre prolongée et 28 patients (35,4%) avec une fièvre intermittente) et 24 patients (30,4%) un syndrome inflammatoire selon les critères définis précédemment (figure 17).

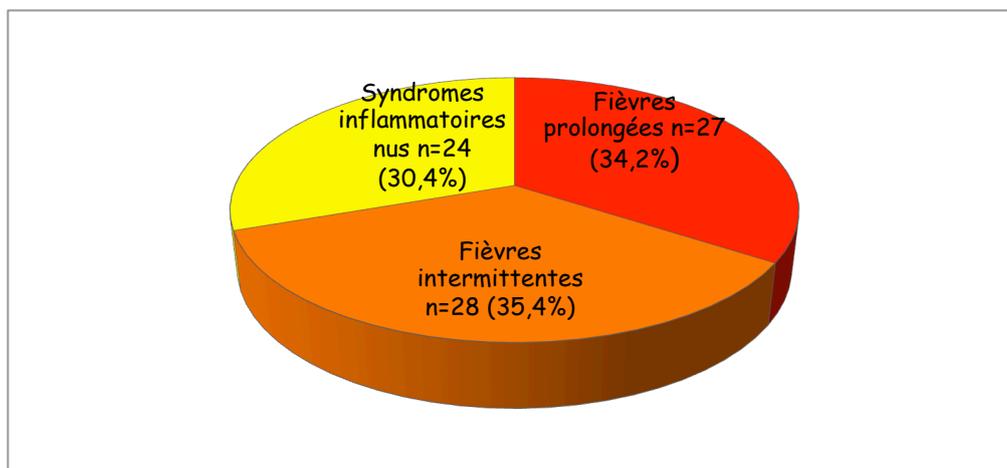


Figure 17 : répartition des fièvres ou syndromes inflammatoires nus.

La répartition des fièvres prolongées, fièvres intermittentes et syndromes inflammatoires nus dans chaque centre est détaillée dans la figure 18.

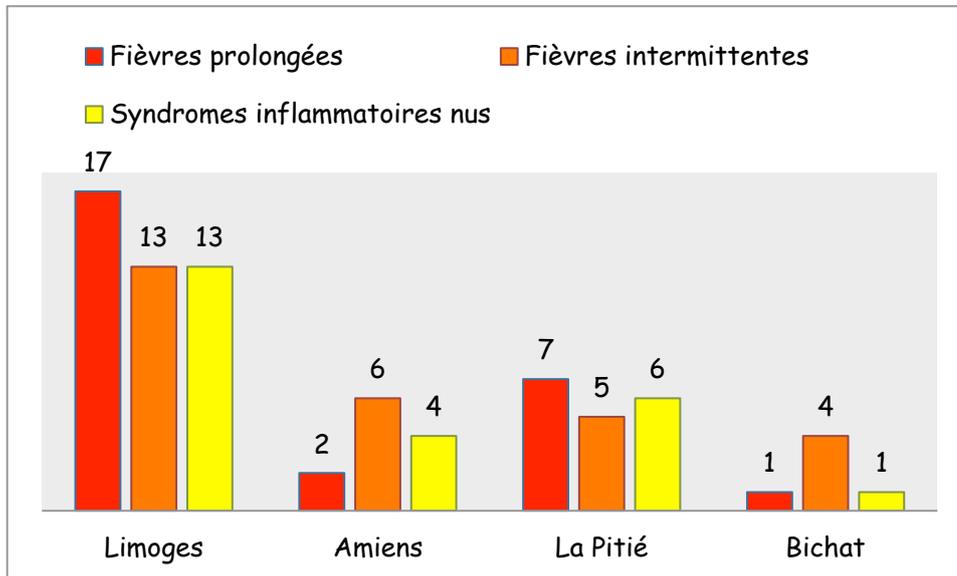


Figure 18 : répartition des types de fièvre ou de syndromes inflammatoires nus en fonction des centres.

La population de notre étude est composée de 38 femmes et de 41 hommes avec une moyenne d'âge de 59,6 ans, allant de 18 à 87 ans. La moyenne d'âge était plus basse dans le groupe des fièvres intermittentes que dans les autres groupes (49,8 ans contre 62,5 ans pour les fièvres prolongées et 67,7 ans pour les syndromes inflammatoires nus). Les caractéristiques démographiques des patients de la cohorte et de ses sous-groupes sont détaillées dans le tableau 6.

Variables	Cohorte n (%)	Fièvres prolongées n (%)	Fièvres intermittentes n (%)	Syndromes inflammatoires nus n (%)
Sexe				
- Hommes	41 (51,9)	15 (55,6)	14 (50)	12 (50%)
- Femmes	38 (48,1)	12 (44,4)	14 (50)	12 (50%)
Age (années)	59,6 ± 16,7	62,5 ± 15,9	49,8 ± 15,6	67,7 ± 13,2
Tabagisme	17 (21,5)	3 (11,1)	10 (35,7)	4 (16,6)
Origine méditerranéenne	15 (19)	5 (18,5)	7 (25)	3 (12,5)
Antécédents de toxicomanie	1 (1,2)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)
Antécédents de transfusion	15 (19)	5 (18,5)	3 (10,7)	7 (29,2)
Antécédent de contage tuberculeux	9 (11,4)	2 (7,4)	3 (10,7)	4 (16,6)
Chirurgie récente	4 (5)	1 (3,7)	2 (7,1)	1 (4,2)
Vaccination récente	1 (1,2)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Voyage récent	7 (8,9)	0 (0)	6 (21,4)	1 (4,2)
Morsure	9 (11,4)	3 (11,1)	3 (10,7)	3 (12,5)
-Morsure de tique	7 (8,9)	2 (7,4)	2 (7,1)	3 (12,5)
-Morsure d'animal	3 (3,8)	2 (7,4)	1 (3,6)	0 (0)
Contact avec des animaux	27 (34,1)	10 (37)	9 (32,1)	8 (33,3)

Tableau 6 : caractéristiques démographiques de notre cohorte et de ses sous-groupes.

Les caractéristiques cliniques avec les signes fonctionnels et les signes physiques présentés par les patients de la cohorte et des sous-groupes sont présentées dans les tableaux 7 et 8.

Variab les	Cohorte n (%)	Fièvres prolongées n (%)	Fièvres intermittentes n (%)	Syndromes inflammatoires nus n (%)
Arthralgies	39 (49,3)	12 (44,4)	13 (46,4)	14 (58,3)
Douleurs dorsales	14 (17,7)	6 (22,2)	4 (14,3)	4 (16,6)
Céphalées	13 (16,5)	6 (22,2)	7 (25)	0 (0%)
Vertiges	4 (5,1)	1 (3,7)	2 (7,1)	1 (4,2)
Troubles visuels	5 (6,3)	2 (7,4)	2 (7,1)	1 (4,2)
Troubles auditifs	10 (12,7)	1 (3,7)	4 (13,3)	5 (20,8)
Myalgies	25 (31,6)	11 (40,7)	8 (28,6)	6 (25)
Douleurs abdominales	2 (2,5)	0 (0)	1 (3,6)	1 (4,2)
Ictère	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)
Nausées	5 (6,3)	1 (3,7)	3 (10,7)	1 (4,2)
Troubles du transit	9 (11,4)	2 (7,4)	6 (21,4)	1 (4,2)
- Diarrhée	6 (7,6)	0 (0)	5 (17,8)	1 (4,2)
- Constipation	3 (3,8)	2 (7,4)	1 (3,6)	0 (0%)
Dysurie	6 (7,6)	1 (3,7)	2 (7,1)	3 (12,5)
Hématurie	2 (2,5)	0 (0)	1 (3,6)	1 (4,2)
Syndrome sec	10 (12,5)	6 (22,2)	2 (7,1)	2 (8,3)
- Buccal	9 (11,4)	6 (22,2)	2 (7,1)	1 (4,2)
- Oculaire	6 (7,6)	3 (11,1)	2 (7,1)	1 (4,2)

Tableau 7 : signes fonctionnels des patients de notre cohorte.

Variables	Cohorte n (%)	Fièvres prolongées n (%)	Fièvres intermittentes n (%)	Syndromes inflammatoires nus n (%)
Température > 38°C	57 (72,2)	27 (100)	28 (100)	2 (8,3)
- En plateau	7 (8,9)	7 (26)	0 (0)	0 (0)
- Hectique	19 (24,1)	17 (63)	0 (0)	2 (8,3)
-Intermittente	28 (32,9)	0 (0)	28 (100)	0 (0)
- Non connue	3 (6,3)	3 (11,1)	0 (0)	0 (0)
Maximum de température (°C)	39,4°C ± 0,41	39,4°C ± 0,74	39,2°C ± 0,59	38°C ± 0
Poids (Kg)	71 ± 15,5	72,4 ± 14,2	70,8 ± 19,24	68 ± 11,96
Taille (cm)	167 ± 9,39	167 ± 9,30	168 ± 10,53	164,3 ± 7,92
Pression artérielle systolique (mmHg)	124 ± 16,44	124,4 ± 18,07	121,1 ± 11,69	127,9 ± 18,70
Pression artérielle diastolique (mmHg)	69 ± 14,40	68 ± 15,48	71,2 ± 13,33	68,2 ± 14,63
Frissons	34 (43)	15 (55,5)	18 (64,3)	1 (4,2)
Sueurs	35 (44,3)	15 (55,5)	16 (57,1)	4 (14,3)
Souffle cardiaque	8 (10,1)	3 (11,1)	1 (3,6)	4 (14,3)
Hépatomégalie	4 (5,1)	3 (11,1)	0 (0)	1 (4,2)
Splénomégalie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adénopathies	10 (12,6)	4 (14,8)	4 (14,3)	2 (7,1)
Arthrites	10 (12,6)	4 (14,8)	3 (10,7)	3 (10,7)
Signes pulmonaires	15 (19)	2 (7,4)	5 (17,8)	8 (28,6)
Goitre	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)
Signes dermatologiques	21 (26,6)	9 (33,3)	10 (35,7)	2 (7,1)

Tableau 8 : données cliniques des patients de notre cohorte.

II. DONNEES PARA-CLINIQUES DE NOTRE COHORTE

A. Données biologiques

Les résultats des examens biologiques réalisés lors du bilan de pré-inclusion et à l'inclusion sont présentés dans le tableau suivant (tableau 9).

Il existe une hyperleucocytose (leucocytes supérieurs à 10 giga/L) chez 34 des 79 patients (43%) et une leucopénie (leucocytes inférieurs à 4 giga/L) chez 3 des 79 patients (3,8%).

Il existe une thrombocytose (plaquettes supérieures à 450 giga/L) chez 16 des 79 patients (20,3%) et une thrombopénie (plaquettes inférieures à 150 giga/L) chez 6 des 79 patients (7,6%).

Il existe une anémie (hémoglobine inférieure à 12 gr/dL) chez 50/79 patients (63,3%).

Seuls 6 patients ne présentent aucun syndrome inflammatoire avec une CRP inférieure à 5 mg/L et la CRP moyenne est de 86,7 mg/L.

La ferritinémie est normale (ferritinémie inférieure à 300) chez 26 patients.

Les sérologies virales, bactériennes et parasitaires réalisées se sont avérées peu rentables dans notre étude: seule une sérologie EBV est positive pour une infection récente. Les autres sont négatives ou témoignent d'une infection ancienne.

Marqueurs biologiques	Cohorte (Moyenne)	Fièvres prolongées (Moyenne)	Fièvres intermittentes (Moyenne)	Syndromes inflammatoires nus (Moyenne)
Leucocytes (giga/L)	9,5 ± 0,22	10,4 ± 4,62	9,2 ± 3,57	8,8 ± 3,02
Plaquettes (giga/L)	365,782 ± 172,230	379,555 ± 214,104	329,700 ± 105,763	390,900 ± 198,681
Hb (gr/dL)	11,2 ± 1,86	10,9 ± 1,52	11,8 ± 2,24	11,0 ± 1,66
TCA (sec)	35,7 ± 4,31	37,43 ± 11,37	33,6 ± 8,14	36 ± 7,71
TP (%)	86,4 ± 17	79,5 ± 19,34	91 ± 17,22	88,7 ± 11,59
Natrémie (mmol/L)	136,6 ± 4,03	136 ± 3,37	136,8 ± 3,69	137,1 ± 5,07
Kaliémie (mmol/L)	4,1 ± 0,42	4,1 ± 0,42	4,1 ± 0,38	4,2 ± 0,61
Calcémie (mmol/L)	2,24 ± 0,18	2,24 ± 0,15	2,2 ± 0,24	2,3 ± 0,24
Glycémie (mmol/L)	5,9 ± 0,5	5,5 ± 1,33	5,4 ± 1,34	6,8 ± 4,85
Créatininémie (µmol/L)	72,34 ± 22,06	71,4 ± 18,91	69,7 ± 18,06	76,3 ± 28,85
VS 1 heure (mm)	73,9 ± 39	76,2 ± 34,64	63,8 ± 42,82	82,5 ± 40,27
CRP (mg/L)	86,7 ± 68,4	105 ± 74,52	69,3 ± 71,08	76,7 ± 62,26
TGO (UI/L)	27,6 ± 17	34,9 ± 24,90	25,3 ± 8,46	22 ± 11,19
TGP (UI/L)	27,2 ± 19	35,7 ± 24,47	26,3 ± 10,88	18,5 ± 13,89
Bilirubine totale (µmol/L)	6,9 ± 2,95	6,8 ± 2,59	7,5 ± 3,39	6,5 ± 2,87
Gamma GT (UI/L)	70,2 ± 68,69	95 ± 92,96	68,5 ± 54,46	42,9 ± 32,19
Phosphatases alcalines (UI/L)	97,6 ± 55,90	122,2 ± 79,34	84,2 ± 36,98	84,4 ± 24,10
LDH (UI/L)	286,7 ± 179	441,4 ± 214,59	382,9 ± 163,86	333,9 ± 144,05
CPK (UI/L)	58,8 ± 58	55,4 ± 33,29	72,1 ± 69,37	47,8 ± 63,53
Albumine (gr/L)	32,9 ± 3,00	31,9 ± 5,45	35,3 ± 6,26	31,4 ± 5,33
Gamma globulines (gr/L)	11,7 ± 2,80	10,7 ± 2,92	13,2 ± 5,54	11,3 ± 3,03
TSH (mUI/L)	2,22 ± 1,95	2,12 ± 1,54	2,2 ± 1,68	2,3 ± 2,60
Ferritinémie (µg/L)	2168 ± 8978,2	4919 ± 14716,25	635,5 ± 1327,39	615,5 ± 606,50
ECA (µg/L)	38,7 ± 27,05	44,1 ± 29,12	41,8 ± 26,64	30,2 ± 22,80

Tableau 9 : données biologiques des patients de notre cohorte à l'inclusion.

B. Examens complémentaires

Les résultats des examens complémentaires réalisés lors de l'enquête diagnostique sont présentés dans le tableau 10 avec le nombre d'examens réalisés, leur résultat et la présence ou non d'une orientation diagnostique.

Les radiographies pulmonaires, des sinus, le panoramique dentaire et l'échographie abdominale sont des examens réalisés lors du bilan de pré-inclusion. Seuls les patients sans orientation diagnostique ont été inclus et par conséquent aucun de ces examens n'oriente vers un diagnostic.

Parmi les examens réalisés lors du bilan d'inclusion ou en 3^e intention, seuls 5 orientent vers un diagnostic : une échographie cardiaque trans-thoracique puis trans-oesophagienne, une scintigraphie osseuse, une coloscopie et une laparoscopie.

Parmi les 70 ETT, seules 8 sont orientées par la présence d'un souffle cardiaque et la rentabilité diagnostique est faible : 1/70 soit 1,4%.

Seule 1 coloscopie sur 25 oriente vers un diagnostic (soit 4%) et aucune des 31 fibroscopies oeso-gastro-duodénales (FOGD).

C. Biopsies

Les résultats des biopsies réalisées lors de l'enquête diagnostique sont présentés dans le tableau 11 avec le nombre de biopsies réalisées, leur résultat et la présence ou non d'une orientation diagnostique.

Les biopsies digestives n'ont révélé aucun diagnostic. Les examens anatomopathologiques les plus rentables étaient les biopsies de l'artère temporale, les biopsies ganglionnaires, les biopsies ostéo-médullaires et les myélogrammes.

Examens complémentaires	Nombre	Résultat anormal	Orientation diagnostique +
Radiographie pulmonaire	55	8	0
Radiographie des sinus	44	1	0
Panoramique dentaire	41	2	0
Echographie abdominale	40	18	0
Echographie pelvienne	21	0	0
Echographie des épaules	6	5	0
Echographie cardiaque transthoracique	70	3	1
Echographie cardiaque transoesophagienne	11	2	1
Examen ophtalmologique	26	1	0
Electromyogramme	4	2	0
Ponction lombaire	7	2	0
TDM cérébral	8	2	0
IRM cérébrale	7	0	0
Scintigraphie osseuse	7	4	1
Scintigraphie gallium	4	1	0
FOGD	31	9	0
Coloscopie	25	6	1
Rectosigmoidoscopie	8	4	0
Endoscopie bronchique	9	4	0
Laparoscopie	1	1	1

Tableau 10 : résultats et apport diagnostique des examens complémentaires réalisés.

Biopsies	Nombre	Résultat anormal	Orientation diagnostique +
Biopsie du grêle	5	0	0
Biopsie duodénale	4	2	0
Biopsie colique	4	3	0
Biopsie artère temporale	29	8	3
Biopsie ganglionnaire	14	9	4
Biopsie cutanée	6	3	0
Biopsie rénale	0	0	0
Myélogramme	5	3	2
Biopsie ostéo-médullaire	23	4	2
Myéloculture	5	1	0
Biopsie pulmonaire	2	1	0
PBH	3	2	1
Biopsie des glandes salivaires accessoires	9	7	0
Biopsie osseuse	1	1	1
Biopsie musculaire	3	0	0
Recherche maladie de Whipple	13	0	0

Tableau 11 : Résultats et apport diagnostique des biopsies réalisées.

III. ETIOLOGIES

Un diagnostic final est mis en évidence chez 43 patients (54,4%) dont 37 à la fin du bilan de 3^e intention et 6 après 6 mois de suivi. Parmi ces diagnostics effectués, les maladies inflammatoires sont les étiologies prédominantes (62,7%), suivies par les causes infectieuses (14%) et les causes néoplasiques (14%) puis par les causes diverses (9,3%) (figure 19 et tableau 12).

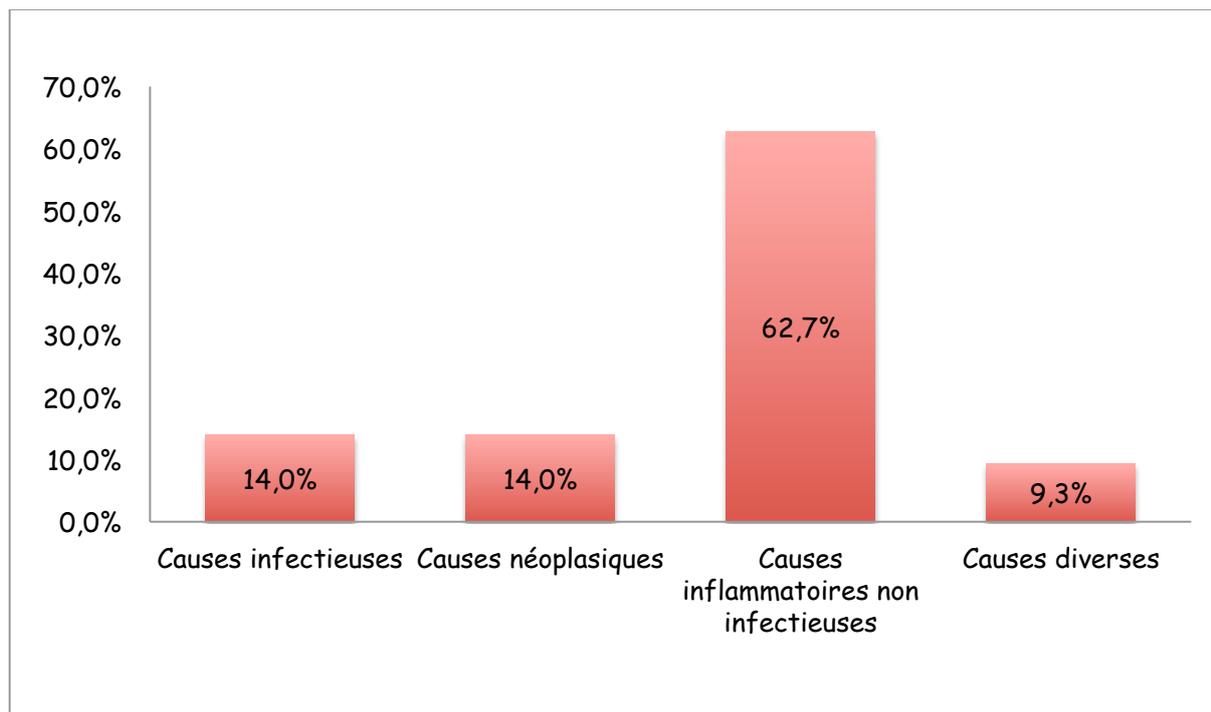


Figure 19 : étiologies des FUO parmi les 43 diagnostics réalisés.

Diagnostic final	Patients : nombre (%)
Causes infectieuses	6 (7,6)
Causes néoplasiques	6 (7,6)
Maladies inflammatoires non infectieuses	27 (34,2)
Causes diverses	4 (5)
Pas de diagnostic	36 (45,6)
Total	79 (100)

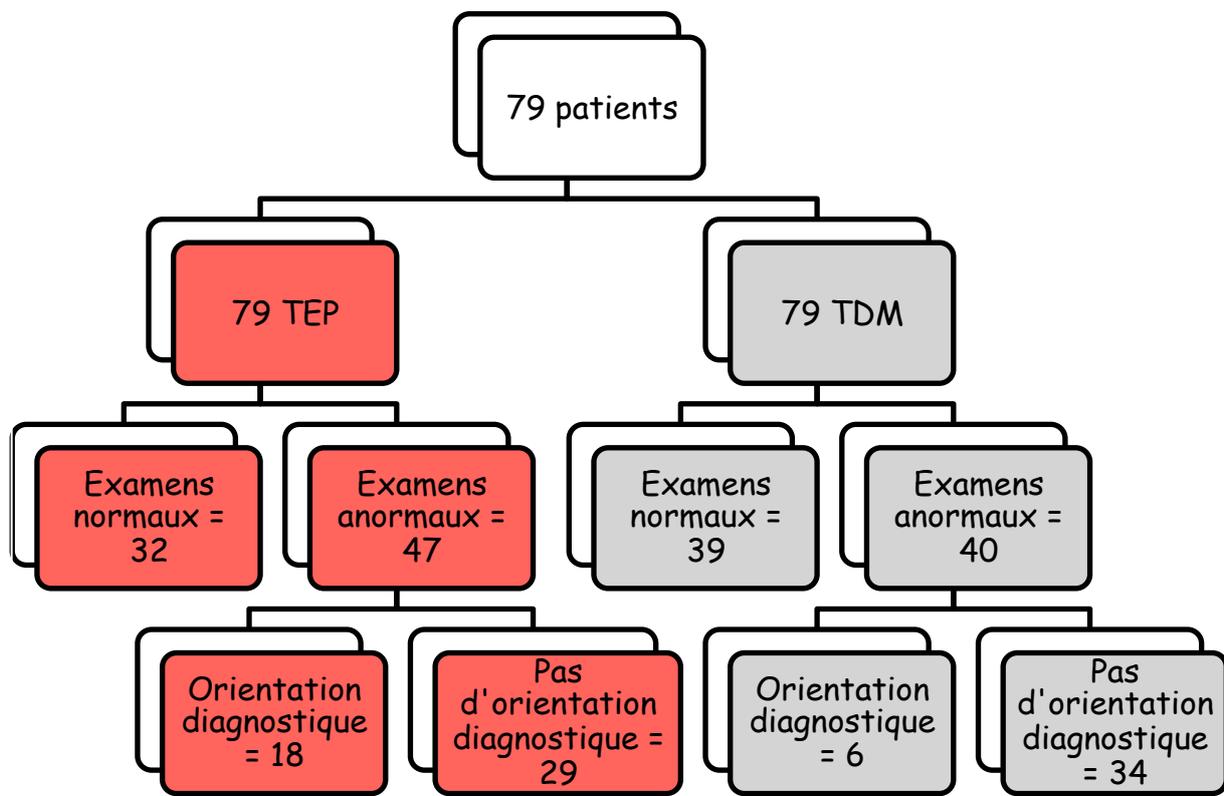
Tableau 12 : étiologies des FUO parmi les 79 patients.

Voici la liste des 43 étiologies mises en évidence chez les patients de notre cohorte. La cause la plus fréquente est la vascularite de Horton retrouvée chez 8 patients, suivie de la maladie de Still chez 5 patients (tableau 13).

Etiologies	Patients (n=43)
Causes infectieuses (n = 6)	
Tuberculose hépatique	1
Tuberculose ganglionnaire	1
Tuberculose	1
Pneumopathie	1
Infection digestive	1
EBV	1
Causes néoplasiques (n = 6)	
Myélodysplasie	1
Syndrome myélo-prolifératif	1
Aplasie médullaire	1
Lymphome T	1
Lymphome de Hodgkin	1
Lymphome B à grandes cellules	1
Causes inflammatoires non infectieuses (n = 27)	
Horton	8
Still	5
PPR	4
Maladie d'Erdheim Chester (Histiocytose)	2
Maladie périodique	2
Spondylarthrite	1
Lupus	1
Périartérite noueuse	1
Polyarthrite séronégative	1
Behcet	1
Encéphalite chronique	1
Causes diverses (n = 4)	
Panniculite mésentérique	1
Obésité morbide	1
Hyperplasie endocrine pancréatique et dépôts amyloïdes	1
Fistule diverticulaire	1

Tableau 13 : liste des étiologies mises en évidence dans notre cohorte.

IV. LA TEP ET LA TDM



Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne et une tomographie par émission de positons au 18-FDG ont été réalisées chez les 79 patients à l'inclusion. Pour la TEP, un injection d'en moyenne 359MBq de 18-FDG était réalisée (min=177MBq, max=621MBq) et le délai entre l'injection et l'acquisition était de 75 minutes en moyenne (60-110).

Le scanner est anormal chez 40 des 79 patients (50,6%) et apporte une orientation diagnostique dans 6 cas (7,6%).

La TEP est anormale chez 47 des 79 patients (59,5%) et apporte une orientation diagnostique dans 18 cas (22,8%).

A. Rentabilité diagnostique

Parmi les 47 TEP anormales, 18 orientent vers le diagnostic final de FUO (soit 38,3%) contre seulement 6 des 40 TDM anormales (soit 15%).

La rentabilité diagnostique de la TEP est de 22,8% (18 TEP orientent vers un diagnostic parmi les 79 réalisées) contre 7,6% pour la TDM (6 TDM orientent vers un diagnostic parmi les 79 réalisées) avec une différence significative ($p < 0,0001$) (figure 20).

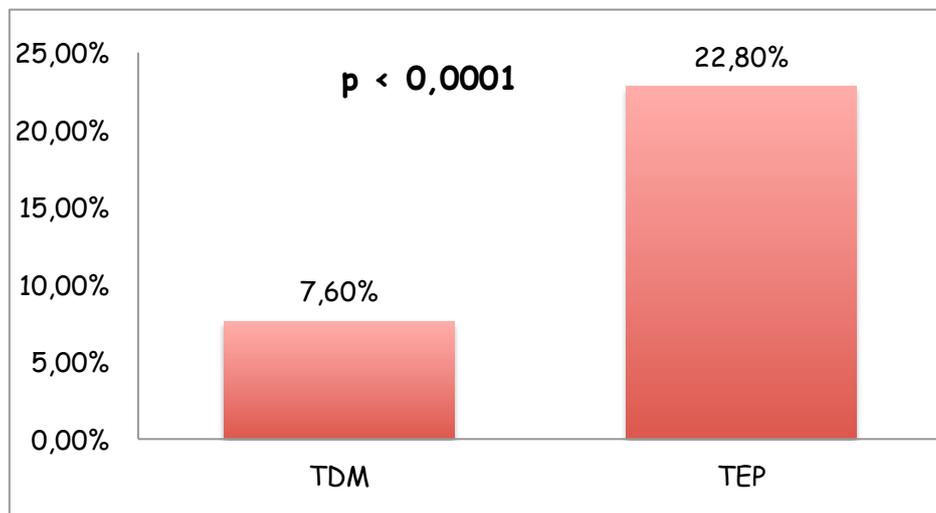


Figure 20 : rentabilité diagnostique de la TEP et de la TDM.

Dans 12 cas la TEP orientait vers un diagnostic alors que le scanner était normal. Il n'y avait aucun cas de TDM anormale orientant vers un diagnostic avec une TEP normale.

41,9% des diagnostics étaient réalisés avec l'aide de la TEP contre 14% avec l'aide de la TDM avec une différence significative ($p=0,0074$).

B. Apport de la TEP et la TDM en fonction des étiologies

Parmi les 18 diagnostics identifiés par la TEP, 8 (44,4%) sont des maladies inflammatoires non infectieuses avec en majorité des vascularites des gros troncs, 4 (22,2%) sont des infections, 4 (22,2%) des néoplasies et 2 des causes diverses (11,1%) (tableau 14 et figure 21).

Parmi les 6 diagnostics mis en évidence par la TDM, 50% sont des néoplasies, en particulier des hémopathies (figure 21).

Le tableau 15 montre le détail des étiologies mises en évidence par la TEP et la TDM.

	TEP anormal		TEP normal
	Contributif au diagnostic	Non contributif au diagnostic	
Causes infectieuses	4	1	1
Causes néoplasiques	4	0	2
Causes inflammatoires non infectieuses	8	11	8
Causes diverses	2	0	2
Absence de diagnostic	0	17	19
Total	18	29	32

Tableau 14 : résultats de la TEP en fonction des catégories d'étiologies de FUO.

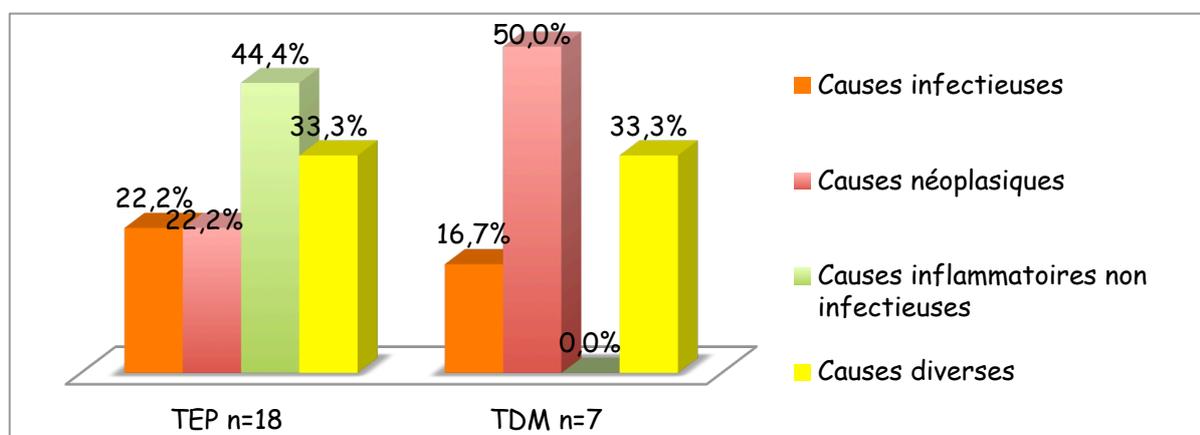


Figure 21 : distribution des causes infectieuses, néoplasiques, inflammatoires non infectieuses et diverses parmi les diagnostics mis en évidence par la TEP et par la TDM.

Etiologies	Patients (n=43)	Orientation diagnostique de la TEP (n=18)	Orientation diagnostique de la TDM (n=6)
<u>Causes infectieuses (n = 6)</u>			
Tuberculose hépatique	1	1	
Tuberculose ganglionnaire	1	1	1
Tuberculose probable	1		
Pneumopathie	1	1	
Infection digestive	1	1	
EBV	1		
<u>Causes néoplasiques (n = 6)</u>			
Myélodysplasie	1		
Syndrome myélo-prolifératif	1		
Aplasie médullaire	1	1	
Lymphome T	1	1	1
Lymphome de Hodgkin	1	1	1
Lymphome B à grandes cellules	1	1	1
<u>Causes inflammatoires non infectieuses (n = 27)</u>			
Horton	8	4	
Still	5		
PPR	4	3	
Maladie d'Erdheim Chester (Histiocytose)	2		
Maladie périodique	2		
Spondylarthrite	1		
Lupus	1		
Périartérite noueuse	1		
Polyarthrite séronégative	1	1	
Behcet	1		
Encéphalite chronique	1		
<u>Causes diverses (n = 4)</u>			
Panniculite mésentérique	1	1	1
Obésité morbide	1		
Hyperplasie endocrine et dépôts amyloïdes	1		
Fistule diverticulaire	1	1	1

Tableau 15 : étiologies mises en évidence par la TEP et la TDM.

C. Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives

1. La TEP

- Les vrais positifs (VP) sont les TEP anormales quand l'anomalie à la TEP désigne un organe ou un tissu dont l'atteinte correspond au diagnostic du syndrome inflammatoire ou de la fièvre inexpliquée : VP = 18
- Les faux positifs (FP) sont les TEP anormales quand l'anomalie décelée n'est pas liée à la maladie en cause ou n'a pas permis de conduire au diagnostic : FP = 29
- Une TEP normale sera considérée comme vrai négatif (VN) si aucune cause n'est décelée malgré la poursuite des recherches et un suivi d'au moins 6 mois ou si la cause n'est pas décelable à la TEP : VN = 27
- Une TEP normale sera considérée comme faux négatif (FN) si une infection, une inflammation focale ou un cancer est diagnostiqué par un autre examen ou dans le suivi : FN = 5

Ainsi la sensibilité (Se) de la TEP est de 78,3% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,5630 ; 0,9254].

La spécificité (Spé) de la TEP est de 48,2% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,3466 ; 0,6197].

Les valeurs prédictives positives (VPP) et valeurs prédictives négatives (VPN) de la TEP sont respectivement de 38,3% et de 84,4%.

2. La TDM

- Les vrais positifs (VP) sont les TDM anormales quand l'anomalie désigne un organe ou un tissu dont l'atteinte correspond au diagnostic du syndrome inflammatoire ou de la fièvre inexpliquée : VP = 6

- Les faux positifs (FP) sont les TDM anormales quand l'anomalie décelée n'est pas liée à la maladie en cause ou n'a pas permis de conduire au diagnostic : FP = 34
- Une TDM normale sera considérée comme vrai négatif (VN) si aucune cause n'est décelée malgré la poursuite des recherches et un suivi d'au moins 6 mois ou si la cause n'est pas décelable en TDM : VN = 33
- Une TDM normale sera considérée comme faux négatif (FN) si une infection, une inflammation focale ou un cancer est diagnostiqué par un autre examen ou dans le suivi : FN = 6

Ainsi la sensibilité de la TDM est de 50,0% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,2109 ; 0,7891].

La spécificité du TDM est de 49,3% avec un intervalle de confiance à 95% de [0,3682 ; 0,6176].

Les VPP et VPN de la TDM sont respectivement de 15% et 84,6%.

	Se	Spé	VPP	VPN
TEP	78,3%	48,2%	38,3%	84,4%
TDM	50,0%	49,3%	15,0%	84,6%

Tableau 16 : Se, Spé, VPP et VPN de la TEP et de la TDM.

D. Variables influençant les résultats de la TEP

En analyse univariée, un lien est mis en évidence entre le taux d'albumine et la présence d'une orientation diagnostique à la TEP, avec un $p = 0,04$. Un taux d'albumine bas augmente la probabilité d'obtenir une orientation diagnostique à la TEP (odds-ratio = 0,902 [0,818 - 0,994]). On retrouve également un lien entre l'âge et la présence d'une orientation diagnostique à la TEP. Plus le sujet est âgé, plus la TEP s'avère contributive ($p=0,00002$).

Il n'est retrouvé aucun lien statistiquement significatif entre les autres variables étudiées et la présence d'une orientation diagnostique à la TEP (tableau 17).

Variables	TEP avec orientation diagnostique n=18	TEP sans orientation diagnostique n=61	p
Fièvre > 38°C	14/18 = 77,8%	43/79 = 70,5%	0,56
Fièvres prolongées	8/18 = 44,4%	19/61 = 31,1%	0,37
Fièvres intermittentes	4/18 = 22,2%	24/61 = 39,3%	0,19
Syndromes inflammatoires	6/18 = 33,3%	18/61 = 29,5%	0,76
Frissons	10/18 = 55,6%	24/61 = 39,3%	0,23
Sueurs	10/18 = 55,6%	25/61 = 41%	0,28
Adénopathies	1/18 = 5,6%	9/61 = 14,7%	0,32
Sexe			
-Masculin	10/18 = 55,6%	31/61 = 50,8%	0,72
-Féminin	8/18 = 44,4%	30/61 = 49,2%	0,72
Age moyen (années)	70,37	56,41	<u>0,00002</u>
Age > 70 ans	9/18 = 50%	17/61 = 27,9%	0,08
Leucocytes (Giga/L)	8,15	8,46	0,38
Plaquettes (Giga/L)	359,00	367,800	0,85
Hémoglobine (gr/dL)	10,3	11,2	0,48
CRP (mg/L)	109,28	79,71	0,16
Albumine (gr/L)	35	38,95	<u>0,04</u>

Tableau 17 : variables influençant les résultats de la TEP.

Pour l'analyse multivariée, seules les variables ayant un « p » inférieur à 0,20 en univarié ont été incluses. 3 variables ont été sélectionnées : la CRP, l'albumine et l'âge.

Seule l'albumine est statistiquement liée à l'orientation diagnostique de la TEP : plus le taux d'albumine est bas, plus la TEP s'avère contributive.

E. Apport de la TEP et la TDM en fonction des critères d'inclusion

Le pourcentage de patients non diagnostiqués est de 60,7% dans le groupe des fièvres intermittentes contre 37,3% dans le reste de la cohorte (dont 37% dans le groupe des fièvres prolongées et 37,5% dans le groupe des syndromes inflammatoires nus).

La présence d'une orientation diagnostique de la TEP est de 14,3% dans le groupe des fièvres intermittentes contre 27,4% dans le reste de la cohorte (dont 29,6% dans le groupe des fièvres prolongées et 25% dans le groupe des syndromes inflammatoires nus).

Ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

	Fièvres prolongées n=27	Fièvres intermittentes n=28	Syndromes inflammatoires nus n=24
Absence de diagnostic	10/27 = 37%	17/28 = 60,7%	9/24 = 37,5%
Orientation diagnostique de la TEP	8/27 = 29,6%	4/28 = 14,3%	6/24 = 25%

Tableau 18 : diagnostic et apport de la TEP en fonction des critères d'inclusion.

	Fièvres prolongées et syndromes inflammatoires nus n=51	Fièvres intermittentes n=28	p
Absence de diagnostic	19/51 = 37,3%	17/28 = 60,7%	P=0,14
Orientation diagnostique de la TEP	14/51 = 27,4%	4/28 = 14,3%	P=0,76

Tableau 19 : diagnostic et apport de la TEP en fonction des critères d'inclusion (2).

F. Etiologies mises en évidence en fonction des critères d'inclusion

La proportion de patients non diagnostiqués était respectivement de 37%, 60,7% et 37,5% dans les groupes de fièvres prolongées, fièvres intermittentes et syndromes inflammatoires nus.

Dans ces 3 groupes les causes infectieuses étaient respectivement de 7,4%, 7,1% et 8,3%, les causes néoplasiques respectivement de 18,5%, 0% et 4,2%, les causes inflammatoires non infectieuses de 37%, 25% et 41,7% et les causes diverses de 7,1% dans le groupe des fièvres intermittentes et de 8,3% dans le groupe des syndromes inflammatoires nus (figure 22).

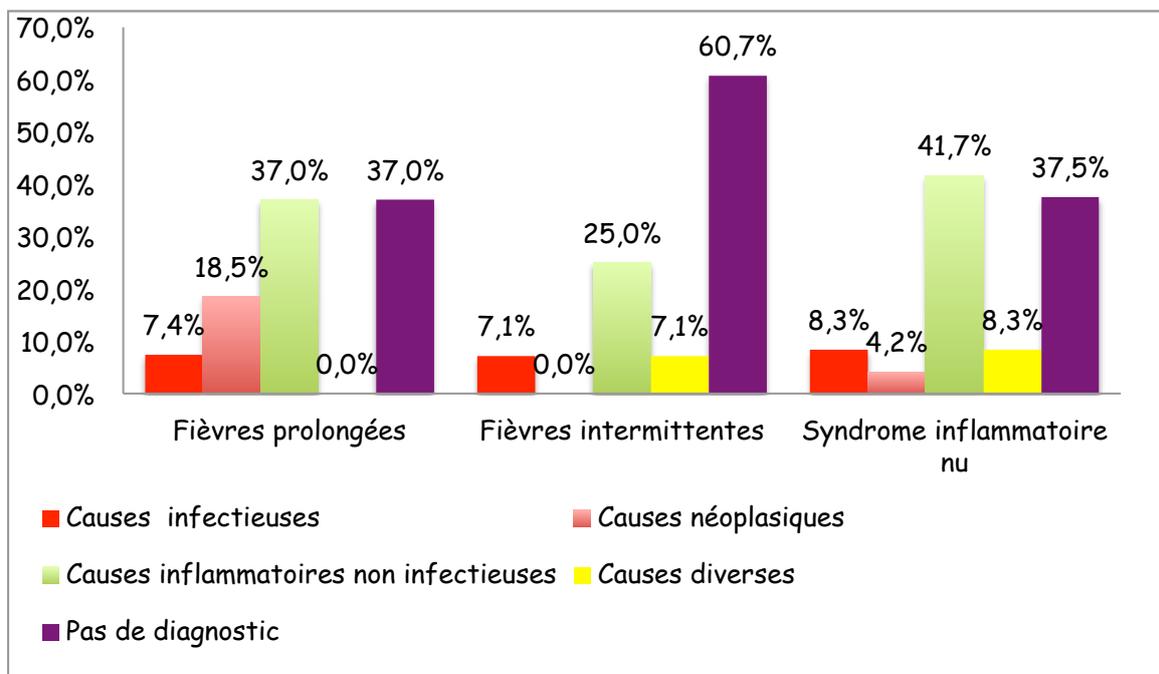


Figure 22 : étiologies mises en évidence en fonction des critères d'inclusion.

V. EVOLUTION ET SUIVI

A. Données à 6 mois

Parmi les 42 patients chez qui aucun diagnostic n'a été mis en évidence à l'issue de l'étude, 33 patients ont bénéficié d'un suivi et d'une consultation à 6 mois. Pour les 9 autres patients, la consultation de suivi à 6 mois n'a pas encore eu lieu.

Un diagnostic a été mis en évidence chez 6 patients à l'issue des 6 mois et l'évolution a été favorable, spontanément ou avec un traitement complémentaire, chez 18 des 33 patients.

1 patient est décédé. Il s'agissait d'un patient chez qui aucun diagnostic n'avait été mis en évidence (tableau 20).

	Nombre de patients
Evolution favorable	18/33
Diagnostic	6/33
	-Fièvre Q chronique -PPR -Syndrome myéloprolifératif -Obésité morbide -Tuberculose -Hyperplasie endocrine et dépôts amyloïdes spléniques
Traitement complémentaire	13/33
Décès	1/33

Tableau 20 : données du suivi à 6 mois des patients.

Parmi ces 33 patients, 18 ont évolué favorablement et 15 défavorablement avec la persistance de la fièvre ou du syndrome inflammatoire.

B. Devenir des patients avec une TEP normale

Parmi les 32 patients avec une TEP normale, un diagnostic a été mis en évidence chez 14 patients. 15 patients sont restés sans diagnostic à 6 mois : seuls 4 ont évolué favorablement avec la disparition de la fièvre ou du syndrome inflammatoire (figure 23).

Les diagnostics mis en évidence chez les patients pour qui la TEP était normale sont présentés dans le tableau 15.

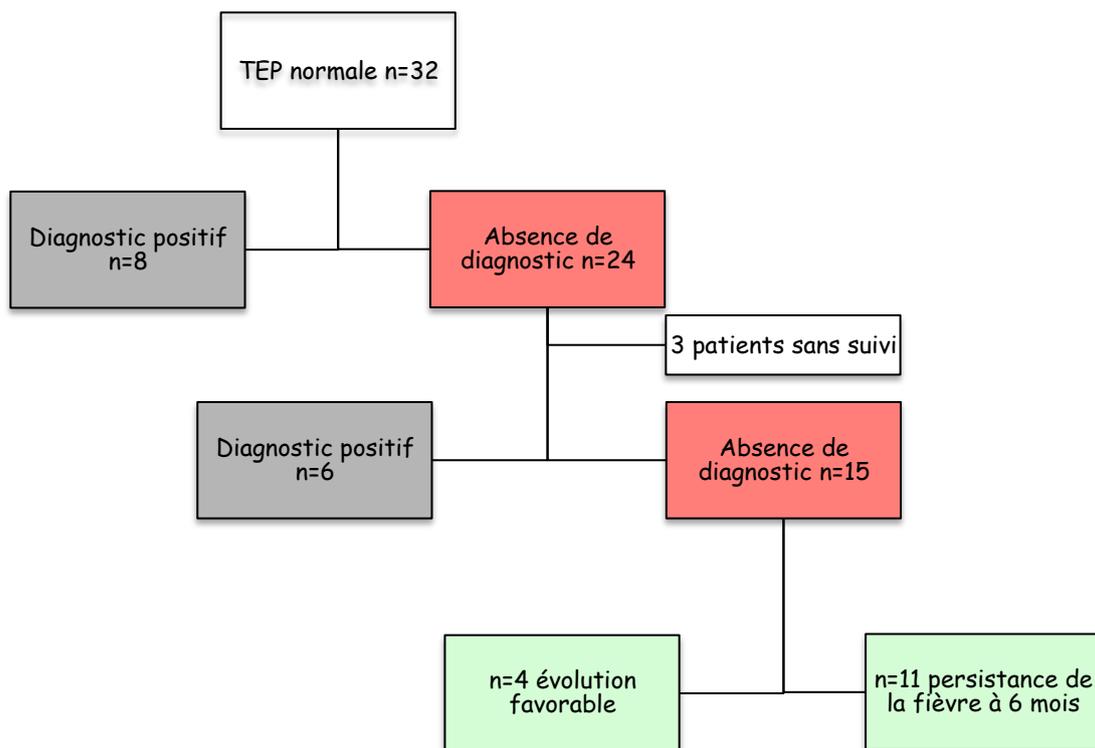


Figure 23 : évolution des patients avec une TEP normale.

4^e partie : DISCUSSION

Les étiologies des F.U.O. sont multiples avec plus de 200 causes rapportées dans la littérature. Le diagnostic est souvent difficile à mettre en évidence et la stratégie diagnostique est coûteuse et mal codifiée.

Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique portant sur 79 patients afin d'évaluer l'intérêt de réaliser précocement une TEP dans la stratégie diagnostique d'une fièvre prolongée ou d'un syndrome inflammatoire nu. Tous présentaient une fièvre prolongée ou intermittente d'origine indéterminée ou un syndrome inflammatoire nu. Une tomodensitométrie et une tomographie par émission de positons ont été réalisées chez tous les patients. Un diagnostic était mis en évidence chez 43 patients (54,4%). La rentabilité diagnostique de la TEP était de 22,8% (18 cas sur 79). La TDM orientait vers le diagnostic final dans 6 cas sur 79 soit 7,6%. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives étaient respectivement de 78,3%, 48,2%, 38,3% et de 84,4% pour la TEP et de 50%, 49,3%, 15% et 84,6% pour la TDM.

Depuis le début des années 2000, plusieurs équipes ont étudié l'intérêt de la TEP dans les F.U.O. et syndromes inflammatoires nus. Les résultats des 23 études (8 prospectives et 15 rétrospectives) sont détaillés dans le tableau suivant.

Etude/Année/Pays	Service	Type d'étude	Nbre de patients	Se (%)	Spé (%)	VPP (%)	VPN (%)	Apport diagnostique (%)
Meller 2000 Allemagne (6)	MN	Prospective	20	84	86	92	75	55
Lorenzen 2001 Allemagne (4)	R	Rétrospective	16			92	100	69
Blockmans 2001 Belgique (7)	MI	Prospective	58					41
Kjaer 2004 Danemark (3)	MI	Prospective	19	50	46	30	67	16
Buysschaert 2004 Belgique (9)	MI	Prospective	74					26
Bleeker-Rovers 2004 Pays-Bas (8)	MI	Rétrospective	35	93	90	87	95	37
Bleeker-Rovers 2006 Pays-Bas (231)	MI	Prospective	70	88	77	70	92	33
Jaruskova 2006 Rép. Tchèque (232)	MN	Rétrospective	118					36
Keidar 2008 Israel (230)	MN	Prospective	48	100	81	81	100	46
Federici 2008 France (233)	MI	Rétrospective	14					50
Balink 2009 Pays-Bas (234)	MN	Rétrospective	68			93	100	55
Vanderschueren 2009 Belgique (18)	MI	Prospective	90					34
Ferda 2010 Rép. Tchèque (235)	R	Rétrospective	48	97	75			
Kei 2010 Singapour (236)	MN	Rétrospective	12			71	100	42
Ergul 2011 Turquie (237)	MN	Rétrospective	28	92	45	63	100	50
Sheng 2011 Chine (238)	MIT	Rétrospective	48	89	33	80	50	67
Kubota 2011 Japon (132)	MN	Rétrospective	81	81	75			
Pelosi 2011 Italie (239)	MN	Rétrospective	24					46
Nakayo 2011 Espagne (240)	MN	Rétrospective	20	78	83	92	62	
Seshadri 2012 Angleterre (87)	MN	Prospective	23	86	78	86	78	52
Pedersen 2012 Danemark (241)	MIT	Rétrospective	22			83	50	45
Crouzet 2012 France (242)	MIT	Rétrospective	79	98	87			57
Kim 2012 Corée (243)	MIT, MI	Rétrospective	48	92	23			56

Tableau 21 : séries de la littérature étudiant la TEP dans la stratégie diagnostique des FUO (MN = médecine nucléaire, MI = médecine interne, MIT = maladies infectieuses, R = radiologie).

I. COMPARAISON A LA LITTERATURE

La comparaison des différentes études est difficile pour de nombreuses raisons.

A. Méthodologie

La méthodologie est différente d'une étude à l'autre. La plupart des séries sont rétrospectives avec seulement 3 études prospectives dans les 5 dernières années. Il s'agit souvent de petites séries incluant un nombre limité de patients.

Il existe un biais de sélection en fonction des spécialités concernées dans les études : les pathologies mises en évidence sont différentes en fonction du type de service (pathologies infectieuses majoritaires dans les services de maladies infectieuses, maladies inflammatoires non infectieuses prédominantes en médecine interne, biais de sélection dans les services de médecine nucléaire prenant en charge uniquement les patients bénéficiant d'une TEP) mais aussi en fonction du pays où est réalisé l'étude (pathologies infectieuses et néoplasiques majoritaires dans les pays du Moyen Orient et Asiatiques). Depuis le début des années 2000, on compte 16 études européennes dont 7 prospectives et 6 réalisées dans des services de médecine interne (tableau 21).

Enfin, la technique de tomographie utilisée a beaucoup évolué ces 10 dernières années, rendant difficile la comparaison aux études plus anciennes.

Notre étude a l'avantage d'être prospective, multicentrique, avec une cohorte importante (79 patients) et réalisée dans des services de différentes spécialités avec à la fois des unités de médecine interne et de maladies infectieuses. Seules 3 études ont une méthodologie similaire à la notre et vont donc être comparables : celle de Buysschaert en 2004 (9), celle de Bleeker-Rovers en 2006 (231) et celle de Vanderschueren en 2009 (18). On peut rapporter également celle de Blockmans en 2001 mais portant sur seulement 58 patients (7). Toutes ont été réalisées en Belgique ou aux Pays-Bas.

B. Critères d'inclusion et définition des FUO

La définition des FUO de Petersdorf et Besson de 1961 a longtemps été utilisée par les auteurs pour inclure et uniformiser les patients. En 1991, cette définition a été modifiée avec la réduction de la semaine d'hospitalisation à 3 jours ou 3 consultations par un expert. La majorité des publications récentes étudiant l'apport de la TEP dans les FUO utilisent cette définition révisée, c'est pourquoi nous l'avons choisi pour notre étude. De plus ce critère modifié nous semble plus en accord avec la pratique médicale actuelle. Cette définition n'est cependant pas universelle et même dans les années 2000, plusieurs auteurs utilisent encore les critères initiaux de Petersdorf (3,11,87,139,230,244,245). La raison principale est d'obtenir un groupe de patients comparable aux études précédentes et donc d'utiliser les anciens critères. Certains auteurs utilisent leur propre définition, comme Kubota au Japon, qui définit les FUO comme une température supérieure à 38°C, pendant au moins 2 semaines, sans diagnostic malgré les investigations réalisées (132). Cette grande disparité rend difficile la comparaison des études et leurs résultats.

Les fièvres intermittentes ne sont pas prises en compte dans toutes les études, seules une dizaine de séries les prennent en compte (8-10,17,22,231,235,242).

En ce qui concerne les syndromes inflammatoires nus, ils sont pris en compte par les équipes de Vanderschueren en 2009, puis par Lorenzen, Ferda et Fédérici (4,11,18,235).

C. Bilan initial

Le bilan à réaliser avant de qualifier une fièvre de FUO n'est pas précisé dans les définitions de Petersdorf ou de Durack et Street. Leur 3^e critère (une semaine d'hospitalisation pour l'un, et 3 jours ou 3 consultations par un spécialiste pour l'autre) est une limite importante. En effet en fonction du centre prenant en charge le patient, de la spécialité du service et des examens à disposition, le bilan initial réalisé sera

différent et certaines étiologies peuvent être diagnostiquées dans certaines études, alors qu'elles seront méconnues dans d'autres.

Il est nécessaire de déterminer de façon consensuelle une liste d'examens complémentaires à réaliser systématiquement avant de poser le diagnostic de FUO (246).

Dans notre étude, les 79 patients inclus n'ont pas bénéficié du même bilan initial. Seuls 55 patients (69,6%) ont eu une radiographie thoracique et 40 patients (50,6%) une échographie abdominale, bien que ces examens soient nécessaires pour la définition d'une FUO ou d'un syndrome inflammatoire nu. Cette faible proportion peut s'expliquer par la mauvaise rentabilité de ces examens en l'absence de point d'appel clinique (17,23) et par la meilleure performance de la tomodensitométrie avec une bonne sensibilité (1,10,23) et une grande accessibilité. Un scanner était donc souvent réalisé en 1^{ère} intention, avant même que le patient soit adressé en milieu hospitalier ou vu en consultation.

Etant donnés nos critères d'inclusion, seuls les patients sans orientation diagnostique après le bilan initial ont été inclus. C'est pourquoi aucun des examens prérequis (radiographie thoracique, des sinus, panoramique dentaire, échographie abdominale) n'orientent vers une étiologie dans notre série.

II. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE NOTRE COHORTE

A. Caractéristiques cliniques

Dans notre étude, 35,5% des patients présentaient une fièvre intermittente, ce qui est similaire aux études hollandaises de Chantal Bleeker-Rovers (10,231) et de De Kleijn (22). Seul Crouzet présentait 67,1% de fièvres récurrentes chez ses 79 patients (242).

La proportion d'hommes et de femmes est équilibrée et la moyenne d'âge est de 59,6 ans, comme dans la plupart des études (20,22). On constate une population plus jeune dans le groupe des fièvres intermittentes que dans le reste de la cohorte avec une moyenne d'âge à 49,8 ans, ce qui a déjà été mis en évidence par plusieurs auteurs (8,10,24).

A l'interrogatoire on retrouvait des arthralgies chez environ la moitié des patients et des myalgies chez un tiers d'entre eux. Soixante-douze pourcents présentaient une température supérieure à 38°C, 43% des frissons et 44% des sueurs. Seuls 12,6% présentaient des adénopathies à l'examen clinique.

Les données cliniques ne sont généralement pas colligées dans les études sur les FUO, rendant difficile une comparaison avec les résultats de notre cohorte. La présence d'une orientation diagnostique de ces données cliniques n'était pas précisée dans notre étude.

B. Caractéristiques biologiques

Près de la moitié de patients présentaient une hyperleucocytose, 20% une thrombocytose et 63% une anémie. Les moyennes de ces valeurs étaient similaires à la plupart des études récentes (18,22,74,166). Cinq patients ne présentaient aucun syndrome inflammatoire avec une CRP inférieure à 5 mg/L et la CRP moyenne était de 86,7 mg/L, comme dans l'étude de Vanderschueren avec une moyenne à 83,2mg/L (18). Elle était plus élevée dans le sous-groupe des fièvres prolongées ($105 \pm 74,52$ mg/L) que dans celui des fièvres intermittentes ($69,3 \pm 71,08$ mg/L) ou que dans le sous-groupe des syndromes inflammatoires nus ($76,7 \pm 62,26$ mg/L).

Dans l'étude prospective de Bleeker-Rovers, parmi les 509 sérologies réalisées, seules les sérologies *Yersinia* étaient utiles au diagnostic (10). Seules 5 des 743 hémocultures et 6 des 170 ECBU orientaient vers un diagnostic (10). Pour Vanderschueren, 6,8% des diagnostics étaient réalisés avec l'aide des cultures bactériologiques, 6,8% avec les sérologies et 3,6% avec les examens immunologiques

(21). Dans notre étude les examens bactériologiques et les multiples sérologies étaient réalisés dans le bilan d'inclusion. Seuls les patients sans orientation diagnostique étaient inclus, ils n'orientaient donc vers un diagnostic chez aucun patient. La seule exception est une sérologie EBV positive. Considérée initialement comme non contributive, le diagnostic est finalement celui d'une infection EBV après élimination d'une autre cause et au vu de l'évolution.

C. Examens anatomopathologiques

Les examens complémentaires orientant vers un diagnostic ne donnent pas directement un diagnostic positif mais dirigent parfois les biopsies. Dans notre étude, 12 diagnostics (28%) ont été réalisés grâce aux examens anatomopathologiques :

- une aplasie mise en évidence sur un myélogramme
- un lymphome et une myélodysplasie sur un myélogramme et des BOM
- trois vascularites de Horton sur des BAT
- deux lymphomes, une histiocytose et une tuberculose sur des biopsies ganglionnaires
- une tuberculose sur une PBH
- une histiocytose sur une biopsie osseuse.

Ces résultats concordent avec la plupart des études réalisées sur les FUO. Trente-trois pourcents des diagnostics étaient réalisés par les biopsies dans l'étude de Vanderschueren (21), 38,8% dans l'étude prospective de Chantal Bleeker-Rovers (10), et jusqu'à la moitié pour Arnow (32).

Le myélogramme, utile dans 2 cas dans notre étude, n'est habituellement pas recommandé en systématique, au contraire de la BOM qui peut s'avérer utile même en l'absence de point d'appel (10,23,65).

La BAT a permis le diagnostic de maladie de Horton chez 3 patients et s'est avérée négative chez 5 cas d'artérites à cellules géantes. Plusieurs études ont déjà montré l'intérêt de cet examen (2,10,20,23,32,71,92). Même avec le développement des

nouvelles techniques d'imagerie, l'artérite temporale n'est pas visualisable en TEP. La BAT reste, pour la majorité des experts, systématique chez les plus de 55 ans.

Plusieurs études, anciennes et rétrospectives, ont montré un intérêt de la PBH avec une contribution diagnostique dans 9 à 20% des cas. Cependant les études plus récentes et prospectives n'ont pas confirmé ces résultats. Seule 1 PBH conduisait à un diagnostic dans notre étude, comme dans celles de De Kleijn (23) et de Bleeker Rovers (10).

Quand à la biopsie ganglionnaire, toujours orientée par la clinique ou les examens d'imagerie, elle est surtout utile au diagnostic de lymphopathie (28).

Ces examens anatomopathologiques peuvent donc être soit orientés par les résultats des examens complémentaires, soit réalisés de façon systématique mais dans ce dernier cas, seule la BAT est réalisée de façon consensuelle après 55 ans.

III. LES ETIOLOGIES DES FUO

Dans notre étude, un diagnostic a pu être mis en évidence chez 54,4% des patients (43/79), ce qui laisse 45,6% des patients sans diagnostic à la fin de l'étude. Parmi ces 43 patients, 37 ont été diagnostiqués lors de l'étude et 6 lors du suivi à 6 mois. Dans la littérature, la proportion de FUO non diagnostiquées dans les études européennes ou nord-américaines réalisées dans les années 2000 varie de 25 à 50% (10,18,20,22,71). Notre taux fait partie des plus élevés mais est comparable aux études réalisées dans les services de médecine interne (10,18,21). Cette proportion élevée peut être expliquée par plusieurs raisons. D'une part les examens microbiologiques et d'imagerie étant de plus en plus performants, les étiologies infectieuses et néoplasiques les plus évidentes sont généralement découvertes lors des trois premières semaines et seules les pathologies les plus énigmatiques sont alors qualifiées de FUO. La proportion de fièvres non diagnostiquées est en actuelle augmentation (1). D'autre part, les patients de notre étude provenaient de services de médecine interne, parfois après de multiples

hospitalisations dans d'autres services et avec des durées d'évolution de la maladie longues (16 mois en moyenne et 180 mois au maximum), suggérant des diagnostics difficiles à mettre en évidence. Enfin, la proportion de fièvres intermittentes était élevée (35,5%) et l'on connaît l'échec diagnostic plus fréquent dans ces pathologies (17,22).

Parmi les 54,4% de patients pour qui un diagnostic a été déterminé, seulement 6 causes infectieuses (7,6%) et 6 causes néoplasiques (7,6%) ont été mises en évidence. Cette proportion est également retrouvée dans les études récentes européennes de Ingemann (241) et de Seshadri (87). Bien que ces étiologies soient en actuelle diminution, leur proportion dans notre étude reste plus faible que dans la plus part des autres études (1). Elle peut être expliquée par la capacité actuelle des examens d'imagerie à diagnostiquer les processus néoplasiques. En ce qui concerne les pathologies infectieuses, le bilan exhaustif (hémocultures, ECBU, sérologies, coprocultures, examens parasitologiques, IDR) nécessaire avant inclusion dans notre étude, peut expliquer qu'une grande partie de ces étiologies aient été mises en évidence avant qu'elles ne soient considérées comme FUO. Il faut noter également que la proportion des causes infectieuses est généralement plus faible dans les FUO provenant de services de médecine interne que dans celles provenant de services de maladies infectieuses et plus faible dans les études européennes que dans les études africaines ou asiatiques. Dans une revue de la littérature turque réalisée en 2007 sur 857 patients, 47% des diagnostics étaient de cause infectieuse, dont 36,4% de tuberculoses. Dans notre étude, seuls 3 patients (3,8%) présentaient une tuberculose. Enfin, La durée d'évolution moyenne dans notre série était longue, avec pour la plupart des sujets des investigations déjà réalisées avant l'inclusion dans notre étude.

Dans notre étude, 34,1% (27/79) des FUO étaient liées au groupe de maladies inflammatoires non infectieuses. Cette proportion est en actuelle augmentation dans la plus part des études, en partie parce que les étiologies infectieuses et néoplasiques sont moins représentées, mais notre taux reste comparable aux études récentes

(1,20,71,87). En 2012, Ingemann retrouve même 55% de maladies inflammatoires non infectieuses parmi les étiologies des FUO (241). Comme dans la plupart des séries, la vascularite de Horton et le maladie de Still sont les 2 causes les plus fréquentes avec 8 cas de Horton et 5 maladies de Still (10,14,39,241). La maladie périodique était mise en évidence chez 2 patients présentant une fièvre intermittente.

IV. LA TEP

A. Apport diagnostique

De manière consensuelle, la TEP au 18-FDG est considérée comme anormale quand une accumulation focale du traceur est détectée en dehors des zones de fixation physiologiques. Elle est considérée comme utile au diagnostic lorsque ses résultats anormaux sont en rapport avec la cause de la FUO ou du syndrome inflammatoire nu (3,4,6-11). La rentabilité diagnostique de la TEP, ou apport diagnostique, est définie par le nombre d'examens orientant vers le bon diagnostic parmi ceux réalisés. Ces critères, universels, sont également utilisés dans notre étude.

Depuis le début des années 2000, de nombreuses études ont étudié la contribution de la TEP chez les patients présentant des FUO classiques ou des syndromes inflammatoires d'étiologie indéterminée. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 25.

L'apport diagnostique de la TEP varie de 16 à 69% (3,4-11) selon les auteurs. Comme nous l'avons vu précédemment, il existe de grandes disparités dans les résultats des études quand à l'intérêt de la TEP dans les FUO et son apport diagnostique. Elles sont liées à des différences de méthodologies, des petits effectifs, et des critères de diagnostic et d'inclusion différents. En fonction des services (médecine nucléaire, maladies infectieuses ou médecine interne), le recrutement des patients est différent, de même que la stratégie diagnostique et les étiologies mises en évidence. Enfin, la technique elle-même varie avec dans certaines études la réalisation d'une TEP seule, et

dans d'autre d'une TEP couplée à la TDM. En ne tenant compte que des études prospectives, l'apport diagnostique varie de 16 à 55%.

Dans notre étude la TEP apparaît utile au diagnostic dans 22,8% des cas (18/79), ce qui est comparable, même si légèrement inférieur, aux études similaires à la notre : réalisées en Europe, dans un service de médecine interne, prospectives et incluant plus de 70 patients. Buyschaert en 2004 retrouvait 19 TEP utiles au diagnostic chez 74 patients soit 26% (9). D'après l'étude prospective multicentrique de Bleeker-Roover chez 70 patients, la TEP aiderait au diagnostic dans 33% des cas. Elle semblait plus utile en cas de fièvre prolongée qu'en cas de fièvre intermittente et l'apport diagnostique s'élevait à 39% en cas de syndrome inflammatoire biologique (10). Dans la série de 90 patients de Vanderschueren (18) incluant à la fois des FUO et des syndromes inflammatoires nus, la TEP a contribué au diagnostic dans 1/3 des cas dans les 2 groupes.

Le pourcentage d'orientation diagnostique de la TEP légèrement plus faible dans notre étude peut s'expliquer de plusieurs façons. Premièrement, la durée d'évolution de la maladie était plus élevée dans notre série (16 mois en moyenne, allant de 3 semaines à 15 ans) que dans les séries Belges de Vanderschueren (60 jours en moyenne, allant de 30 à 270 jours) et de Buyschaert (53 jours, allant de 23 à 150 jours). De plus, les fièvres intermittentes n'étaient pas incluses dans l'étude de Vanderschueren où l'apport diagnostique est le plus élevé. Dans ce type de fièvre, l'apport diagnostique de la TEP n'était utile que dans 14,3 % des cas (4/28). Si l'on exclu de notre cohorte les fièvres intermittentes, l'utilité de la TEP s'élève à 27,4%, soit 14/51 patients.

La TEP était utile au diagnostic de l'ensemble des causes néoplasiques, à l'exception des myélodysplasies et syndromes myéloprolifératifs. Les néoplasies étaient en majorité des lymphomes et tous ont été mis en évidence par la TEP. Dans la littérature, la TEP serait utile au diagnostic des causes néoplasiques dans 50 à 100% des cas (3,4,6-11).

En ce qui concerne les pathologies infectieuses, la TEP s'est avérée non contributive dans une infection EBV et dans une tuberculose probable, non documentée microbiologiquement.

Pour les maladies inflammatoires non infectieuses, la TEP était contributive au diagnostic dans 8 cas sur 27 soit 30% des cas, et positive dans 50% des cas de maladie de Horton (4/8) et 75% des cas de PPR (3/4). Ces données sont similaires aux résultats de la plupart des auteurs (5,9,11,101,166). Parmi les maladies de Still de l'adulte de notre cohorte, aucune TEP n'était contributive au diagnostic, contrairement à certaines études (7,8,11). Le mode de présentation et le type d'organe atteint peuvent varier au cours de ces pathologies, pouvant expliquer les différences de résultats de la TEP avec les autres études.

B. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative

Dans notre étude, la sensibilité est élevée à 78,3%, la spécificité est à 48,2%, la VPP à 38,3%, la VPN à 84,4%.

La sensibilité est généralement élevée dans la plupart des études allant de 78 à 100% (tableau 25) (235,240). Seul Kjaer en 2004 retrouve une sensibilité de la TEP à 50% mais sur un petit effectif avec un intervalle de confiance très large (3). Les sensibilités les plus basses correspondent généralement aux groupes de patients les plus « énigmatiques », adressés en 2^e ou 3^e intention aux centres de référence.

La spécificité est généralement plus basse mais peut être très variable selon les auteurs (de 23 à 90% (tableau 25) (8,238)). La faible spécificité dans notre étude est liée à la proportion élevée de faux positifs, comme dans les études de Kjaer, Ergul, Sheng et Kim (3,237,238,243). Toutes les anomalies non physiologiques étaient considérées comme des faux positifs, même lorsqu'elles paraissaient non significatives pour le clinicien. L'absence de spécificité de la TEP dans l'investigation des FUO n'est pas réellement un inconvénient, le problème étant dans cette rubrique de disposer d'un test ayant une bonne sensibilité, permettant de mettre en évidence un ou plusieurs points d'appel de manière à diriger les investigations suivantes. En localisant les foyers

hypermétaboliques suspects, la TEP peut guider d'autres investigations d'imagerie morphologique ou des prélèvements conduisant au diagnostic étiologique (100). De plus, dans le cadre précis des F.U.O., la spécificité augmente si l'examen d'imagerie est intégré dans un protocole d'exploration diagnostique structuré et pré-défini (123).

La comparaison aux données de la littérature est difficile car, si l'apport diagnostique reste le critère universel d'évaluation de l'examen étudié, seuls quelques auteurs calculent les sensibilités, spécificités, VPP et VPN. Parmi les études prospectives, seules 5 précisent la sensibilité et la spécificité de la TEP, dont 4 en Europe (3,87,230,231,244). De plus il est difficile de déterminer les vrais et faux positifs ou négatifs en raison de l'absence de gold standard établi dans cette pathologie et de l'absence fréquente de diagnostic final (1).

Notre valeur prédictive positive est faible, comme dans l'étude de Kjaer, pour la même raison que la faible sensibilité : une proportion importante de faux positifs. Au contraire, la valeur prédictive négative est bonne dans notre étude (84,4%), ce qui est comparable à la majorité des résultats de la littérature (4,8,87,230,231,234,236,237). Dans ces études, comme dans la notre, le nombre de faux négatifs était faible (5 sur 79 : 2 PPR, 1 Horton, 1 tuberculose et 1 PAN). La proportion de néoplasies, pathologies infectieuses ou inflammatoires non infectieuses mises en évidence après une TEP négative est donc faible.

V. APPORT DE LA TEP PAR RAPPORT AU SCANNER

L'apport diagnostique de la TEP était de 22,8% contre 7,6% pour la TDM avec une différence significative. Bien que la TEP ait été beaucoup étudiée dans la stratégie diagnostique des F.U.O., elle n'a été que peu comparée au scanner dans des études prospectives. Rosenbaum aux Etats unis a comparé les 2 examens dans une étude rétrospective. Parmi ses 24 patients ayant bénéficié d'une TEP, 18 ont eu un scanner : 18 TEP étaient positives contre 7 scanners et il n'y avait, comme dans notre étude,

aucun cas de TDM positive avec TEP négative (247). Cependant ni l'apport diagnostique, ni les vrais ou faux positifs et négatifs n'étaient clairement définis. Dans l'étude prospective de Bleeker-Rovers (231), un scanner thoraco-abdomino-pelvien avait été réalisé avant la TEP dans un sous groupe de 43 patients sur 70. Les performances du scanner étaient inférieures à celles de la TEP avec une VPP de 48% versus 65%. Les VPN étaient cependant comparables. Des résultats semblables sont mis en évidence dans notre étude avec des VPN comparables (84,4% pour la TEP et 84,6% pour la TDM) et une meilleure VPP pour la TEP (38,3% pour la TEP contre 15% pour la TDM). Notre faible rentabilité du scanner peut être expliquée par le fait que beaucoup de TDM ont été réalisées en première intention dans le bilan de pré-inclusion au lieu de l'échographie, et que les patients chez qui cet examen était positif avec une orientation diagnostique n'ont pas été inclus.

VI. FACTEURS INFLUENÇANT LES RESULTATS DE LA TEP

Dans notre étude, le taux d'albumine des patients chez qui la TEP orientait vers un diagnostic était significativement plus bas que dans le groupe où la TEP n'apportait pas d'argument pour une étiologie. Il existait également une différence d'âge en analyse univariée mais qui n'était pas retrouvée lors de l'analyse multivariée. La différence d'âge entre les 2 groupes est retrouvée par Hooisma et par Crouzet en 2012 (242,248). Ce dernier, dans son étude rétrospective portant sur 79 patients, montre également que la présence d'adénopathies, d'une anémie ou d'un syndrome inflammatoire est liée à un apport diagnostique de la TEP (242). Selon Hooisma, l'élévation de la VS était corrélée à un apport diagnostique de la TEP mais pas celle de la CRP dans les vascularites (248). Kim en 2012 retrouve des résultats similaires aux nôtres (243).

Dans l'étude de Bleeker-Rovers en 2007, l'apport diagnostique de la TEP est nul lorsque il n'existe pas de syndrome inflammatoire (10). Cette constatation est également effectuée dans notre étude pour les 5 patients dont la CRP est inférieure à 5 mg/L et par Balink en 2009 (234).

VII. LIMITES ET PERSPECTIVES

Notre étude est une étude prospective étudiant l'impact de la TEP chez 79 patients présentant une FUO ou un syndrome inflammatoire nu. Il s'agit de la plus grande étude prospective de ce type après l'étude de Vanderschueren en 2009. Il n'y a pour l'instant que les données de 4 centres, mais l'étude complète totalisera 115 patients.

Une des limites est la lecture et l'analyse des imageries. Elle a été réalisée en aveugle par un radiologue pour la TDM et par un médecin de médecine nucléaire pour la TEP, mais elles ont été lues dans le centre hospitalier du patient et non centralisées, réalisant ainsi un biais avec des différences possibles dans l'interprétation. Pour l'étude complète, ces examens seront relus par un radiologue et par un médecin de médecine nucléaire experts.

D'autre part, dans notre étude le malade est son propre témoin. Compte tenu de la multiplicité des étiologies possibles de FUO et de l'absence de gold standard diagnostique, il n'est pas possible de réaliser de groupe témoin avec notre effectif.

Enfin une étude médico-économique serait intéressante pour comparer le coût de la prise en charge diagnostique et l'économie éventuellement réalisée lorsque la TEP est effectuée tôt dans la stratégie diagnostique, comme dans notre étude. En 2011 une étude espagnole, qui a étudié le coût total de prise en charge des FUO, a démontré un intérêt de la TEP avec, en cas de réalisation précoce, une économie de 5471 euros par patient (240).

CONCLUSION

La prise en charge diagnostique des F.U.O. reste, malgré l'énorme évolution de nos moyens diagnostiques, un exercice difficile de la médecine. Ceci est lié à la longue liste des diagnostics possibles avec des maladies fréquentes de présentation généralement atypique et des maladies rares souvent méconnues. La stratégie diagnostique mal codifiée, est le plus souvent fondée sur une étape clinique, suivie de la réalisation d'examens complémentaires multiples, étape par étape. L'approche globale, avec la réalisation précoce d'un examen scintigraphique, étudiée de façon prospective dans notre étude apporte des résultats prometteurs.

La TEP au 18-FDG est l'examen qui, dans l'exploration des F.U.O. et des syndromes inflammatoires nus, semble avoir la meilleure rentabilité diagnostique avec un apport diagnostique trois fois supérieur à celui du scanner, examen de référence jusqu'à ce jour.

Elle permet de détecter les trois groupes étiologiques les plus fréquents des F.U.O. : les pathologies infectieuses, néoplasiques et les maladies inflammatoires non infectieuses.

Il s'agit de plus d'un examen sensible, permettant, en localisant les foyers hyper métaboliques suspects, de guider d'autres investigations d'imagerie morphologique et des prélèvements conduisant au diagnostic étiologique. Sa valeur prédictive négative est élevée, ce qui permet, en cas de négativité, de limiter les explorations complémentaires, souvent coûteuses et peu rentables.

D'après les données de notre étude, la TEP pourrait être l'examen systématique à réaliser précocement dans la stratégie diagnostique des F.U.O. chez un patient présentant une F.U.O. ou un syndrome inflammatoire nu lorsque le bilan initial s'avère négatif. Ceci est d'autant plus vrai si le patient a un taux d'albumine bas, un âge élevé ou si il ne s'agit pas d'une fièvre intermittente. Elle pourrait permettre ainsi une diminution de la durée et du coût de la prise en charge globale.

ANNEXES

ANNEXE 1

Liste non exhaustive des étiologies des FUO rapportées dans la littérature

INFECTIEUSES

- Bactériennes

Par site infectieux :

Abcès abdominaux (hépatiques, spléniques, pancréatiques, rénaux, du psoas, placentaires, pelviens, diverticulaires), dentaires, des tissus mous, para-vertébraux, neuro-méningés, pulmonaires
Appendicites, cholécystites
Endocardites, péricardites
Ostéomyélites
Infection de matériel prothétique

Sinusites, mastoïdites, otites, pharyngites
Pneumopathies
Pyélonéphrites, prostatites
Méningites
Lymphadénite mésentérique
Anévrysme mycotique
Thrombose septique
Bactériémies

Par micro-organisme :

Tuberculose (surtout extra-pulmonaire)
Mycobactéries atypiques
Fièvre typhoïde
Brucellose
Bartonellose
Maladie de Lyme
Lèpre
Tropheryma Whipplei
Syphilis
Fièvre Q
Chlamydiae, gonocoque
Méningocoque

Actinocycète
Légionellose
Yersinia
Salmonella
Listeriose
Campylobacter
Tularémie
Erlichiose
Psittacose
Rickettsiose
Nocardiose
Mélioidose

- Parasitaires

Paludisme
Toxoplasmose
Leishmaniose
Cryptococcose
Ascaris
Echinococcose
Leptospirose

Trypanosomiase
Thichinellose
Hydatidose
Toxocarose
Amoebose
Schistosomiase
Pneumocystis jirovecii

- Virales

CMV
EBV
HIV
HSV
HHV8
Parvovirus B19
Hépatite chronique active, aigue

- Fongiques

Aspergillose
Candidémie
Coccidioïdomycose
Mucormycose
Malassezia furfur
Sporotrichose
Blastomycose

NEOPLASIQUES

- Tumeurs solides

Sarcomes
Tumeurs solides : pulmonaires, rénales,
gastro-intestinales, hépatiques,
gastriques, coliques, mammaires,
cutanées, neuro-méningées, carcinoses
péritonéales
Tumeurs carcinoïdes
Néoplasies métastatiques

- Hématologie

Lymphome de Hodgkin
Lymphomes non Hodgkiniens
Leucémies
Syndromes myélodysplasiques
Myélomes

MALADIES INFLAMMATOIRES NON INFECTIEUSES

Lupus érythémateux systémique
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Maladie de Behçet
Vascularite temporale (maladie de Horton)
Pseudopolyarthrite rhizomyélique
Maladie de Takayasu
Périartérite noueuse
Granulomateuse de Wegener
Micropolyangéite
Polymyosite
Purpura rhumatoïde

Spondylarthrite ankylosante
Polyarthrite rhumatoïde
Sarcoïdose
Arthrite rhumatoïde juvénile
Maladie de Still
Syndrome de Reiter
Cryoglobulinémie
Vascularite d'hypersensibilité
Polychondrite
Maladie de Weber Christian
Syndrome de Felty
Fasciite à éosinophiles

CAUSES DIVERSES

Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Hématome
Dissection aortique
Fièvre méditerranéenne familiale, syndrome hyper IgD
Fièvre médicamenteuse
Fièvre factice
Hépatites (granulomateuses, alcooliques)
Granulomateuse idiopathique
Anévrysmes artériels
Maladie de Castelman
Embols de cristaux de cholestérol
Maladie de Crohn
Syndrome de Sweet
Cirrhose
Syndrome de Kawasaki
Syndrome de Kikuchi
Alvéolite allergique extrinsèque
Syndrome d'hyperéosinophilie essentielle
Pneumopathie d'hypersensibilité
Hyperthyroïdie, thyroïdite de De Quervin
Insuffisance surrénalienne
Hyperparathyroïdie

Hypopituitarisme
Phéochromocytome
Hypertriglycéridémie
Anémie hémolytique auto-immune
Carence en vitamine B12, anémie de Biermer
Syndrome d'activation macrophagique
Maladie de Gaucher, maladie de Fabry
Myxome de l'oreille
Syndrome de Vogt-Koyanaghi-Harada
Arthrites microcristallines
Pseudo-tumeurs inflammatoires ganglionnaires
Dermatose linéaire à IgA
Guillain Barré
Syndrome de Schnitzler
Syndrome de PFAPA
Crise vaso-occlusive
Syndrome de Hammam-Rich
Fibrose rétro-péritonéale
Alvéolite allergique extrinsèque
Accident vasculaire cérébral
Epilepsie partielle
Allergie aux protéines de lait de vache
Embols de silicone, de teflon
Syndrome de fatigue chronique

ANNEXE 2

Données recherchées à l'interrogatoires et à l'examen clinique et colligées dans le cahier d'observation.

L'interrogatoire comporte :

- les traitements en cours
- les antécédents
- les voyages récents
- les allergies
- le tabagisme actif ou non
- une éventuelle toxicomanie
- les antécédents de transfusion
- l'origine méditerranéenne
- un contage tuberculeux
- une intervention chirurgicale ou un vaccin dans les 2 mois précédents
- un contact avec des animaux et la notion de morsure ou pique
- pour les femmes les antécédents gynécologiques et obstétricaux et les anomalies du cycle menstruel
- la recherche de signes fonctionnels (arthralgies, myalgies, céphalées, vertiges, troubles visuels, troubles auditifs, ictères, nausées, douleur abdominales, trouble du transit, dysurie, hématurie, syndrome sec)

L'examen clinique comporte :

- le poids, la taille
- la notion d'hyperthermie, le type, la température à l'examen et le maximum de fièvre enregistré
- la date de début des signes et la durée
- les frissons, les sueurs

- la présence d'un souffle cardiaque
- la présence d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'adénopathies
- la présence d'arthrites
- la présence de signes pulmonaires, de signes dermatologiques, les anomalies de l'examen mammaire.

ANNEXE 3

Examens nécessaires dans le bilan initial de syndrome inflammatoire nu ou de fièvre inexpliquée

- Examens biologiques
 - NFS, VS, CRP.
 - Glycémie, ionogramme sanguin, créatinine, calcémie.
 - Bilan hépatique.
 - Électrophorèse des protéines.
 - LDH, CPK.
 - TCA, TP.
 - Intradermoréaction à la tuberculine.
 - Examen Cytobactériologique urinaire ou bandelette urinaire.
 - Hémocultures (3 au moins en milieu anaérobie et aérobie) si la fièvre est très élevée, s'accompagne de frissons ou s'il existe une altération de l'état général.
 - Sérologie VIH.
 - Facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires et anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

- Examens morphologiques
 - Radiographie du poumon, des sinus et panoramique dentaire.
 - Echographie abdominale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:545-551.
2. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J. Intern. Med.* 2003;253:263-275.
3. Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18 F-FDG PET and 111 In-granulocyte scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2004;31:622-626.
4. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nuclear Medicine Communications.* 2001;22:779-783.
5. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *Journal of Nuclear Medicine.* 2007;48:35-45
6. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Béhé M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1617-1625.
7. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2001;32:191-196.
8. Bleeker-Rovers CP, De Kleijn EMHA, Corstens FHM, Van der Meer JWM, Oyen WJG. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2004;31:29-37.
9. Buysschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *European Journal of Internal Medicine.* 2004;15:151-156.
10. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A Prospective Multicenter Study on Fever of Unknown Origin. *Medicine.* 2007;86:26-38.
11. Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilgia J, Pasquali JL, Pflumio F, et al. Value of 18F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *International Journal of Clinical Practice.* 2008;64:55-60.

12. Marcy SM, Kohl KS, Dagan R, Nalin D, Blum M, Jones MC, et al. Fever as an adverse event following immunization: case definition and guidelines of data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2004;22:551-556.
13. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40:1-30.
14. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. *Ann. Intern. Med.* 1969;70:864-866.
15. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
16. Reimann HA. Periodic disease: a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc*. 1948;136:239-244.
17. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine*. 1993;72:184-196.
18. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert DDC. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *European Journal of Internal Medicine*. 2009;20:415-418.
19. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995-2004. *Nuclear Medicine Communications*. 2006;27:205-211.
20. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:632-638.
21. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:1033-1041.
22. De Kleijn EM, Vandenbroucke JP, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*. 1997;76:392-400.
23. De Kleijn EM, Van Lier HJ, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine*. 1997;76:401-414
24. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. An evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:1976-1977; author reply 1977-1978.

25. Le Moing V, Leport C. Intermittent fever of infectious origin. *Rev Prat.* 2002;52:139-144.
26. Pavic M, Rousset H. Asthenia and fatigue. *Rev Prat.* 2002;52:2075-2081.
27. Vidal E, Liozon E, Loustaud-Ratti V. Management of intermittent fever in the adult. *Rev Prat.* 2002;52:167-171.
28. Ramasamy B, Chandrasekar PH, Hayakawa K. Fever of Unknown Origin: An Evidence-Based Review. 2012;0:1-10.
29. Konecny PP, Davidson RNR. Pyrexia of unknown origin in the 1990s: time to redefine. *Br J Hosp Med.* 1995;56:21-24.
30. García-Goez J, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofán F, Ricart M, et al. Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients at a Tertiary Hospital in the Last 20 Years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc.* 2009;41:2268-2270.
31. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2007;21:1137-1187.
32. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *The Lancet.* 1997;350:575-580.
33. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Primary Cytomegalovirus Infection in Otherwise Healthy Adults with Fever of Unknown Origin: A 3-Year Prospective Survey. *Infection.* 2006;34:87-90.
34. Werner M, Andersson R, Olaison L, Hogevik H. A Clinical Study of Culture-Negative Endocarditis. *Medicine.* 2003;82:263-273.
35. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, Pullukcu H, Tasbakan M, Yamazhan T, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med. Sci. Monit.* 2007;13:CR318-22.
36. Petersdorf RG. Fever of unknown origin. An old friend revisited. *Arch. Intern. Med.* 1992;152:21-22.
37. Collazos J, Guerra E, Mayo J, Martínez E. Tuberculosis as a Cause of Recurrent Fever of Unknown Origin. *Journal of Infection.* 2000;41:269-272.
38. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine.* 1997;76:170-184.
39. Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin. A strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgrad Med.* 2003;114:69-75.

40. Kuon E, Kreplin M, Weiss W, Dahm JB. The challenge presented by right atrial myxoma. *Herz*. 2004;29:702-709.
41. Martin SS, Karra R, Mark DB. Pheochromocytoma Presenting as Fever of Unknown Origin. *AJM*. 2011;124:e5-e6.
42. Gulwani H, Chopra P. Inflammatory pseudotumor of lymph nodes presenting as pyrexia of unknown origin. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51:67-69.
43. Tchernitchko D, Moutereau S, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Lacombe C, et al. MEFV analysis is of particularly weak diagnostic value for recurrent fevers in Western European Caucasian patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52:3603-3605.
44. Rumans LW, Vosti KL. Factitious and fraudulent fever. *AJM*. 1978;65:745-755.
45. Van der Hooft CS, Sturkenboom MCJM, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006;29:161-168.
46. Cuddy MLSM. The effects of drugs on thermoregulation. *AACN Clin Issues*. 2003;15:238-253.
47. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine*. 1982;61:269-292.
48. Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, Seoane JG, Arnalich F, Gil A, et al. Fever of unknown origin: a survey on 133 patients. *J Med*. 1984;15:185-192.
49. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch. Intern. Med*. 1992;152:51-55.
50. Lortholary O, Guillevin L, Bletry O, Godeau P. Fever of unknown origin: a retrospective multicentric study of 103 cases, 1980-1988. *Eur J Intern Med*. 1992;3:109-120.
51. Barbado FJ, Vazquez JJ, Peña JM, Arnalich F, Ortiz-Vázquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J*. 1992;68:884-887.
52. Vidal E, Ly K, Fauchais A, Monteil J. Fièvres prolongées d'origine inconnue. *Médecine Nucléaire*. 2009;33:522-532.
53. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med*. 1996;156:618-620.
54. Jacoby GA, Swartz MN. Fever of undetermined origin. *N. Engl. J. Med*. 1973;289:1407-1410.

55. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975;55:468-473.
56. Howard P, Hahn HH, Palmer PL, Hardin WJ. Fever of unknown origin: a prospective study of 100 patients. *Tex Med*. 1977;73:56-59.
57. Jung A, Singh MM, Jajoo U. Unexplained fever-analysis of 233 cases in a referral hospital. *Indian J Med Sci*. 1999;53:535-544.
58. Kejariwal D, Sarkar N, Chakraborti SK, Agarwal V, Roy S. Pyrexia of unknown origin: a prospective study of 100 cases. *J Postgrad Med*. 2001;47:104-107.
59. Zhiyong Z, Bingjun L, Xiaoju L, Xinjian F, Ping F, Wenya W. Fever of unknown origin: a report from China of 208 cases. *International Journal of Clinical Practice*. 2003;57:592-596.
60. Zamir D, Leibovitz I, Polychuck I, Reitblat T, Weiler Z, Zamir C. Fever of unknown origin in Israel. *Acta Clin Belg*. 2003;58:356-359.
61. Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection*. 2003;31:417-420.
62. Habib GS, Masri R, Ben-Haim S. The utility of gallium scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *Isr. Med. Assoc. J*. 2004;6:463-466.
63. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, Erdem H, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. *Int. J. Infect. Dis*. 2008;12:71-79.
64. Hu Y, Lu H, Zhang Y, Jiang W, Yin Y, Pan X, et al. Fever of unknown origin: revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *Biosci Trends*. 2008;2:44-46.
65. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med*. 2009;169:2018-2023.
66. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD, et al. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21:137-143.
67. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay R, Paul R, Roy D. Etiological study of Fever of unknown origin in patients admitted to medicine ward of a teaching hospital of eastern India. *J Glob Infect Dis*. 2011;3:329-333.
68. Dupond JL. Fever of unknown origin: diagnostic strategies and tactical approaches. *Rev Med Interne*. 2008;29:946-956.
69. Bleeker-Rovers CP, Van der Meer JWM, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin. *YSNUC*. 2009;39:81-87.

70. Fever of unknown origin. *JAMA*. 1967;200:408.
71. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1187-1192.
72. Esposito AL, Gleckman RA. A diagnostic approach to the adult with fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med*. 1979;139:575-579.
73. De Kleijn EMHA, Knockaert DC, Van der Meer JWM. Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up. *European Journal of internal medicine*. 2000;11:1-3
74. De Kleijn EM, Oyen WJ, Claessens RA, Corstens FH, van der Meer JW. Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med*. 1995;155:1989-1994.
75. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis*. 1992;15:968-973.
76. Bruschi JL, Weinstein L. Fever of unknown origin. *Med. Clin. North Am*. 1988;72:1247-1261.
77. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician*. 2003;68:2223-2228.
78. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experiences with 54 childhood patients. *Clinical Pediatrics*. 1977;16:768-773.
79. Sade K, Mysels A, Levo Y, Kivity S. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2007;18:196-201.
80. Mouthon L, Guillevin L. Pathogenesis of ANCA-positive vasculitis: recent advances. *Rev Med Interne*. 2003;24:557-559.
81. Önal İK, Cankurtaran M, Çakar M, Halil M, Ülger Z, Doğu BB, et al. Fever of unknown origin: What is remarkable in the elderly in a developing country? *Journal of Infection*. 2006;52:399-404.
82. Quinn MJ, Sheedy PF, Stephens DH, Hattery RR. Computed tomography of the abdomen in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Radiology*. 1980;136:407-411.
83. Knockaert DC, Mortelmans LA, De Roo MC, Bobbaers HJ. Clinical value of gallium-67 scintigraphy in evaluation of fever of unknown origin. *Clin Infect Dis*. 1994;18:601-605.
84. McNeil BJ, Sanders R, Alderson PO, Hessel SJ, Finberg H, Siegelman SS, et al. A prospective study of computed tomography, ultrasound, and gallium imaging in patients with fever. *Radiology*. 1981;139:647-653.

85. De Kleijn EM, Oyen WJ, Corstens FH, van der Meer JW. Utility of indium-111-labeled polyclonal immunoglobulin G scintigraphy in fever of unknown origin. The Netherlands FUO Imaging Group. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38:484-489.
86. Schmidt KG, Rasmussen JW, Sorensen PG, Wedebye IM. Indium-111-granulocyte scintigraphy in the evaluation of patients with fever of undetermined origin. *Scand J Infect Dis*. 1987;19:339-345.
87. Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *Journal of Infection*. 2012;65:71-79.
88. Peters AM. Localising the cause of an undiagnosed fever. *Eur J Nucl Med*. 1996;23:239-242.
89. Mitchell DP, Hanes TE, Hoyumpa AM, Schenker S. Fever of unknown origin. Assessment of the value of percutaneous liver biopsy. *Arch. Intern. Med*. 1977;137:1001-1004.
90. Holtz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver biopsy in fever of unknown origin. A reappraisal. *J. Clin. Gastroenterol*. 1993;17:29-32.
91. Volk EE, Miller ML, Kirkley BA, Washington JA. The diagnostic usefulness of bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *Am. J. Clin. Pathol*. 1998;110:150-153.
92. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000;31:148-151.
93. Dorfman RFR, Remington JSJ. Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *N. Engl. J. Med*. 1973;289:878-881.
94. Sinclair S, Beckman E, Ellman L. Biopsy of enlarged, superficial lymph nodes. *JAMA*. 1974;228:602-603.
95. HAS (Haute autorité de santé). Evaluation et état des lieux de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (tep-tdm). 2005 Jun;1-11. Disponible sur www.has.sante.fr.
96. Garcia EV. Physical attributes, limitations, and future potential for PET and SPECT. *J. Nucl. Cardiol*. 2011;19:19-29.
97. Fanet H. *Imagerie médicale à base de photons*. Paris: Hermes Science Publications/Lavoisier, 2010, 368p.
98. De Winter F, Van de Wiele C, Vogelaers D, De Smet K, Verdonk R and Dierckx RA. Promising Role of 18-F-Fluoro-D-Deoxyglucose Positron Emission Tomography in Clinical Infectious Diseases. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2002;21:247-257.

99. Schirmer M, Calamia KT, Wenger M, Klauser A, Salvarani C, Moncayo R. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: a new explorative perspective. *Exp. Gerontol.* 2003;38:463-470.
100. Bonardel G, Lecoules S, Mantzarides M, Carmoi T, Gontier E, Blade J-S, et al. Tomographie par émission de positons en médecine interne. *La Presse Médicale.* 2008;37:460-469.
101. Raynaud FR, Huglo D, Steinling M. La tomographie d'émission de positons en médecine interne : applications actuelles et perspectives d'avenir. *La Revue de Médecine Interne.* 2006;27:932-945.
102. Pauwels EKE, Ribeiro MJM, Stoot JHJ, McCready VRV, Bourguignon MM, Mazière BB. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol.* 1998;25:317-322.
103. HAS (haute autorité de santé). Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. 2005 jan;1-100. Disponible sur www.has-sante.fr.
104. Résumé des Caractéristiques du Produit GLUCOTEP. 2011 Fev. Disponible sur <http://afssaps-prd.afssaps.fr>.
105. Résumé des Caractéristiques du Produit FLUCIS 250. 2011 Jan. Disponible sur <http://afssaps-prd.afssaps.fr>.
106. Résumé des Caractéristiques du Produit GLUSCAN 600. 2011 Dec. Disponible sur <http://afssaps-prd.afssaps.fr>.
107. Cheng VY, Slomka PJ, Le Meunier L, Tamarappoo BK, Nakazato R, Dey D, et al. Coronary Arterial 18F-FDG Uptake by Fusion of PET and Coronary CT Angiography at Sites of Percutaneous Stenting for Acute Myocardial Infarction and Stable Coronary Artery Disease. *Journal of Nuclear Medicine.* 2012;53:575-583.
108. Jones HA, Cadwallader KA, White JF, Uddin M, Peters AM, Chilvers ER. Dissociation between respiratory burst activity and deoxyglucose uptake in human neutrophil granulocytes: implications for interpretation of (18)F-FDG PET images. *Journal of Nuclear Medicine.* 2002;43:652-657.
109. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol. Clin. North Am.* 2005;43:121-134.
110. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of Infection and Inflammation. *Radiographics.* 2005;25:1357-1368.
111. El-Haddad G, Zhuang H, Gupta N, Alavi A. Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *YSNUC.* 2004;34:313-329.

112. Kathula SK, Mantil J, Drehmer T, Patil SS. Giant cell arteritis mimicking multiple myeloma; diagnosed by PET scan. *South Med J.* 2006;99:1280-1281.
113. Kwon CM, Hong YH, Chun KA, Cho IH, Kim MJ, Shin DG, et al. A case of silent giant cell arteritis involving the entire aorta, carotid artery and brachial artery screened by integrated PET/CT. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1959-1962.
114. Bajocchi G, Zamorani G, Cavazza A, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, et al. Giant-cell arteritis of the female genital tract associated with occult temporal arteritis and FDG-PET evidence of large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:S36-9.
115. Ahmed N, Kansara M, Berridge MV. Acute regulation of glucose transport in a monocyte-macrophage cell line: Glut-3 affinity for glucose is enhanced during the respiratory burst. *Biochem. J.* 1997;327 (Pt 2):369-375.
116. Belloli L, Rodari M, Massarotti M, Conciato L, Chiti A, Marasini B. A case of atypical giant cell arteritis diagnosed by positron emission tomography (PET). *Clin Rheumatol.* 2008;27:799-801.
117. Ahmed N, Berridge MV. Distinct regulation of glucose transport by interleukin-3 and oncogenes in a murine bone marrow-derived cell line. *Biochem. Pharmacol.* 1999;57:387-396.
118. Fuchs M, Briel M, Daikeler T, Walker UA, Rasch H, Berg S, et al. The impact of 18F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2011;39:344-353.
119. Fu Y, Maianu L, Melbert BR, Garvey WT. Facilitative glucose transporter gene expression in human lymphocytes, monocytes, and macrophages: a role for GLUT isoforms 1, 3, and 5 in the immune response and foam cell formation. *Blood Cells Mol. Dis.* 2004;32:182-190.
120. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K, et al. Fluorodeoxyglucose uptake and glucose transporter expression in experimental inflammatory lesions and malignant tumours: effects of insulin and glucose loading. *Nuclear Medicine Communications.* 2002;23:545-550.
121. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *Journal of Nuclear Medicine.* 1992;33:1972-1980.
122. Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N. High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *Journal of Nuclear Medicine.* 1995;36:1301-1306.

123. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Corstens FHM, Kullberg BJ, Oyen WJG. FDG-PET for imaging of non-osseous infection and inflammation. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50:121-130.
124. Malide D, Davies-Hill TM, Levine M, Simpson IA. Distinct localization of GLUT-1, -3, and -5 in human monocyte-derived macrophages: effects of cell activation. *Am. J. Physiol*. 1998;274:E516-526.
125. Jacobs DB, Lee TP, Jung CY, Mookerjee BK. Mechanism of mitogen-induced stimulation of glucose transport in human peripheral blood mononuclear cells. Evidence of an intracellular reserve pool of glucose carriers and their recruitment. *J. Clin. Invest*. 1989;83:437-443.
126. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J. Leukoc. Biol*. 1996;59:639-647.
127. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Alterations of glucose transporter mRNA and protein levels in brain following thermal injury and sepsis in mice. *Shock*. 1994;1:395-400.
128. Chakrabarti R, Jung CY, Lee TP, Liu H, Mookerjee BK. Changes in glucose transport and transporter isoforms during the activation of human peripheral blood lymphocytes by phytohemagglutinin. *J. Immunol*. 1994;152:2660-2668.
129. Sorbara LR, Maldarelli F, Chamoun G, Schilling B, Chokekijcahi S, Staudt L, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection of H9 cells induces increased glucose transporter expression. *J. Virol*. 1996;70:7275-7279.
130. Mamede M, Saga T, Ishimori T, Nakamoto Y, Sato N, Higashi T, et al. Differential uptake of (18)F-fluorodeoxyglucose by experimental tumors xenografted into immunocompetent and immunodeficient mice and the effect of immunomodification. *Neoplasia*. 2003;5:179-183.
131. Ishimori T, Saga T, Mamede M, Kobayashi H, Higashi T, Nakamoto Y, et al. Increased (18)F-FDG uptake in a model of inflammation: concanavalin A-mediated lymphocyte activation. *Journal of Nuclear Medicine*. 2002;43:658-663.
132. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med*. 2011;25:355-364.
133. Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:259-264.
134. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med*.

1996;23:1409-1415.

135. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Higashi T, Mamede M, Okazaki K, et al. FDG-PET of autoimmune-related pancreatitis: preliminary results. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1835-1838.
136. Belhocine T, Kaye O, Delanaye P, Corman V, Baghaie M, Deprez M, et al. Horton's disease and extra-temporal vessel locations: role of 18FDG PET scan. Report of 3 cases and review of the literature. *Rev Med Interne.* 2002;23:584-591.
137. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R, Vandevivere J, Mortelmans L. Imaging of large vessel vasculitis with (18)FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2003;30:1305-1313.
138. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology.* 2008;47:403-408.
139. Bleeker-Rovers CP, Bredie SJH, van der Meer JWM, Corstens FHM, Oyen WJG. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med.* 2003;61:323-329.
140. Yun M, Yeh D, Araujo LI, Jang S, Newberg A, Alavi A. F-18 FDG uptake in the large arteries: a new observation. *Clin Nucl Med.* 2001;26:314-319.
141. Yun M, Jang S, Cucchiara A, Newberg AB, Alavi A. 18F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors. *YSNUC.* 2002;32:70-76.
142. Paulmier B, Duet M, Khayat R, Pierquet-Ghazzar N, Laissy J-P, Maunoury C, et al. Arterial wall uptake of fluorodeoxyglucose on PET imaging in stable cancer disease patients indicates higher risk for cardiovascular events. *J. Nucl. Cardiol.* 2008;15:209-217.
143. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:1818-1824.
144. Rudd JHF, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105:2708-2711.
145. Liozon E, Monteil J, Ly KH, Vidal E. Place de la tomographie par émission de positrons (TEP) au [18F]FDG dans l'exploration et la surveillance des vascularites. *Rev Med Interne.* 2010;31:417-427.

146. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005;17:9-15.
147. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, Vaglio A, Serafini D, Bajocchi G, et al. Positron emission tomography (PET): evaluation of chronic periaortitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53:298-303.
148. Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:16-18.
149. Lambert M, Hachulla E, Hatron PY, Perez-Cousin M, Beregi JP, Warembourg H, et al. [Takayasu's arteritis: vascular investigations and therapeutic management. Experience with 16 patients]. *Rev Med Interne*. 1998;19:878-884.
150. Quéméneur T, Hachulla E, Perez-Cousin M, Beregi JP, Steinling M, Hatron PY. Large vessels vasculitis: diagnosis and follow up using non invasive imaging technology. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2005;17:225-235.
151. Duet M, Pouchot J, Lioté F, Faraggi M. Role for positron emission tomography in skeletal diseases. *Joint Bone Spine*. 2007;74:14-23.
152. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndall A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2005;32:674-681.
153. Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;53:51-63.
154. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37:187-192.
155. Guillevin L, Pagnoux C. [Classification of systemic vasculitides]. *Rev Prat*. 2008;58:480-486.
156. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJG. Imaging of Inflammation by PET, Conventional Scintigraphy, and Other Imaging Techniques. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51:1937-1949.
157. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008;372:234-245.
158. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003;349:160-169.
159. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm

- and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann. Intern. Med.* 1995;122:502-507.
160. García-Martínez A, Hernández-Rodríguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;59:422-430.
 161. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48:3522-3531.
 162. Agard C, Barrier JH, Dupas B, Ponge T, Mahr A, Fradet G, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;59:670-676.
 163. Marie I, Proux A, Duhaut P, Primard E, Lahaxe L, Girszyn N, et al. Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell arteritis: a series of 48 patients. *Medicine.* 2009;88:182-192.
 164. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:241-242.
 165. Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Nuyts J, Bormans G, Knockaert D, et al. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:444-447.
 166. Blockmans D, Ceuninck L de, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A prospective study of 35 patients. *Arthritis & Rheumatism.* 2006;55:131-137.
 167. Tatò F, Hoffmann U. Clinical presentation and vascular imaging in giant cell arteritis of the femoropopliteal and tibioperoneal arteries. Analysis of four cases. *J. Vasc. Surg.* 2006;44:176-182.
 168. Schäfer VS, Warrington KJ, Williamson EE, Kermani TA. Delayed diagnosis of biopsy-negative giant cell arteritis presenting as fever of unknown origin. *J Gen Intern Med.* 2009;24:532-536.
 169. Kröger K, Antoch G, Goyen M, Freudenberg LS, Veit P, Janicke I, et al. Positron emission tomography/computed tomography improves diagnostics of inflammatory arteritis. *Heart Vessels.* 2005;20:179-183.

170. Roldán Valadez E, Vega-González I, Valdivieso-Cárdenas G. Panaortitis diagnosed by 18F-FDG PET/CT scan in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Esp Med Nucl.* 2007;26:232-233.
171. Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. *Mod Rheumatol.* 2008;18:105-108.
172. Akin E, Coen A, Momeni M. PET-CT findings in large vessel vasculitis presenting as FUO, a case report. *Clin Rheumatol.* 2009;28:737-738.
173. Derdelinckx I, Maes A, Bogaert J, Mortelmans L, Blockmans D. Positron emission tomography scan in the diagnosis and follow-up of aortitis of the thoracic aorta. *Acta Cardiol.* 2000;55:193-195.
174. Turlakow A, Yeung HW, Pui J, Macapinlac H, Liebovitz E, Rusch V, et al. Fludeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Arch. Intern. Med.* 2001;161:1003-1007.
175. Wiest R, Glück T, Schönberger J, Schölmerich J, Eilles C, Müller-Ladner U. Clinical image: occult large vessel vasculitis diagnosed by PET imaging. *Rheumatol Int.* 2001;20:250.
176. Wenger M, Gasser R, Donnemiller E, Erler H, Glossmann H, Patsch JR, et al. Images in cardiovascular medicine. Generalized large vessel arteritis visualized by 18fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Circulation.* 2003;107:923.
177. Pfadenhauer K, Rüll T. Ultrasonographic and FDG-PET imaging in active giant cell arteritis of the carotid arteries. *VASA.* 2005;34:269-271.
178. Zalts R, Hamoud S, Bar-Shalom R, Eilam O, Rozin A, Hayek T. Panaortitis: diagnosis via fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Am. J. Med. Sci.* 2005;330:247-249.
179. Walter MA, Melzer RA, Graf M, Tyndall A, Müller-Brand J, Nitzsche EU. [18F]FDG-PET of giant-cell aortitis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:690-691.
180. Hautzel H, Sander O, Heinzl A, Schneider M, Müller H-W. Assessment of large-vessel involvement in giant cell arteritis with 18F-FDG PET: introducing an ROC-analysis-based cutoff ratio. *Journal of Nuclear Medicine.* 2008;49:1107-1113.
181. Moosig F, Czech N, Mehl C, Henze E, Zeuner RA, Kneba M, et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63:870-873.
182. Meller J, Strutz F, Siefker U, Scheel A, Sahlmann CO, Lehmann K, et al. Early

- diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:730-736.
183. DeJaco C, Duftner C, Wipfler E, Schirmer M. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in polymyalgia rheumatica: novel insight into complex pathogenesis but questionable use in predicting relapses. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:559-560.
 184. Arnaud L, Haroche J, Piette J-C, Amoura Z. Takayasu arteritis: a French single centre experience. *Rev Med Interne*. 2010;31:208-215.
 185. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis--recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:6-15.
 186. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffman GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46:1634-1642.
 187. Andrews J, Al-Nahhas A, Pennell DJ, Hossain MS, Davies KA, Haskard DO, et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63:995-1000.
 188. Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, Mason JC, Maudlin L, Rahman L, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004;31:627-634.
 189. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T, Tanaka Y, Ishiwata K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46:917-922.
 190. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, Kas A, Toledano D, Drier A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in followup than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60:3128-3138.
 191. Meller J, Grabbe E, Becker W, Vosshenrich R. Value of F-18 FDG hybrid camera PET and MRI in early takayasu aortitis. *Eur Radiol*. 2003;13:400-405.
 192. Aide N, Benayoun M, Kerrou K, Khalil A, Cadranel J, Talbot JN. Impact of [18F]-fluorodeoxyglucose ([18F]-FDG) imaging in sarcoidosis: unsuspected neurosarcoidosis discovered by [18F]-FDG PET and early metabolic response to corticosteroid therapy. *Br J Radiol*. 2007;80:e67-71.
 193. Basu S, Zhuang H, Torigian DA, Rosenbaum J, Chen W, Alavi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2009;39:124-145.
 194. Xiu Y, Yu JQ, Cheng E, Kumar R, Alavi A, Zhuang H. Sarcoidosis demonstrated by FDG PET imaging with negative findings on gallium scintigraphy. *Clin Nucl*

Med. 2005;30:193-195.

195. Prager E, Wehrschoetz M, Bisail B, Woltsche M, Schwarz T, Lanz H, et al. Comparison of 18F-FDG and 67Ga-citrate in sarcoidosis imaging. *Nuklearmedizin*. 2008;47:18-23.
196. Prabhakar HB, Rabinowitz CB, Gibbons FK, O'Donnell WJ, Shepard J-AO, Aquino SL. Imaging features of sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190:S1-6.
197. Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132:1949-1953.
198. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A. 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35:1537-1543.
199. Ichiya Y, Kuwabara Y, Sasaki M, Yoshida T, Akashi Y, Murayama S, et al. FDG-PET in infectious lesions: The detection and assessment of lesion activity. *Ann Nucl Med*. 1996;10:185-191.
200. Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, Russo JE, Zasadny KR, Wahl RL. Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1238-1243.
201. Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, Schulthess von GK. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:822-832.
202. Yen R-FR, Chen Y-CY, Wu Y-WY, Pan M-HM, Chang S-CS. Using 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in detecting infectious endocarditis/endoarteritis: a preliminary report. *Acad Radiol*. 2004;11:316-321.
203. Miceli MH, Jones Jackson LB, Walker RC, Talamo G, Barlogie B, Anaissie EJ. Diagnosis of infection of implantable central venous catheters by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2004;25:813-818.
204. Stádler P, Bìlohávek O, Spacek M, Michálek P. Diagnosis of vascular prosthesis infection with FDG-PET/CT. *J. Vasc. Surg*. 2004;40:1246-1247.
205. Fukuchi K, Ishida Y, Higashi M, Tsunekawa T, Ogino H, Minatoya K, et al. Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings. *J. Vasc. Surg*. 2005;42:919-925.
206. Keidar Z, Engel A, Hoffman A, Israel O, Nitecki S. Prosthetic vascular graft infection: the role of 18F-FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48:1230-1236.

207. Spacek M, Belohlavek O, Votrubova J, Sebesta P, Stadler P. Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36:850-858.
208. Vos FJ, Bleeker-Rovers CP, Sturm PD, Krabbe PFM, van Dijk APJ, Cuijpers MLH, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J. Nucl. Med.* 2010;51:1234-1240.
209. Chacko TK, Zhuang H, Nakhoda KZ, Moussavian B, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of infection. *Nuclear Medicine Communications*. 2003;24:615-624.
210. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron Emission Tomography as a Diagnostic Tool in Infection: Present Role and Future Possibilities. *YSNUC*. 2009;39:36-51.
211. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, et al. Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings. *Radiology*. 1998;206:749-754.
212. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, et al. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *Journal of Nuclear Medicine*. 1998;39:2145-2152.
213. Meller J, Koster G, Liersch T, Siefker U, Lehmann K, Meyer I, et al. Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of (18)F-FDG imaging with a dual-head coincidence camera and (111)In-labelled autologous leucocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:53-60.
214. De Winter F, van de Wiele C, Vogelaers D, de Smet K, Verdonk R, Dierckx RA. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A:651-660.
215. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, Shnier D, Alavi A. Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med*. 2000;25:281-284.
216. Kälicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:524-528.
217. Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavi A. Role of Modern Imaging Techniques for Diagnosis of Infection in the Era of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21:209-224.

218. Meyer M, Gast T, Raja S, Hubner K. Increased F-18 FDG accumulation in an acute fracture. *Clin Nucl Med*. 1994;19:13-14.
219. Zhuang H, Sam JW, Chacko TK, Duarte PS, Hickeson M, Feng Q, et al. Rapid normalization of osseous FDG uptake following traumatic or surgical fractures. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30:1096-1103.
220. Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993;189:847-850.
221. Gratz S, Dörner J, Fischer U, Behr TM, Béhé M, Altenvoerde G, et al. 18F-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2002;29:516-524.
222. Stumpe KDM, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Schulthess Von GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1151-1157.
223. De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. 18-Fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Spine*. 2003;28:1314-1319.
224. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imaging Biol*. 2010;12:335-342.
225. Basu SS, Chryssikos TT, Houseni MM, Malay DDS, Shah JJ, Zhuang HH, et al. Potential role of FDG PET in the setting of diabetic neuro-osteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuroarthropathy from osteomyelitis and soft-tissue infection? *Nuclear Medicine Communications*. 2007;28:465-472.
226. Keidar ZZ, Militianu DD, Melamed EE, Bar-Shalom RR, Israel OO. The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46:444-449.
227. Hara T, Kosaka N, Suzuki T, Kudo K, Niino H. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest*. 2003;124:893-901.
228. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42:1412-1417.

229. O'Doherty MJM, Barrington SFS, Campbell MM, Lowe JJ, Bradbeer CSC. PET scanning and the human immunodeficiency virus-positive patient. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38:1575-1583.
230. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of Unknown Origin: The Role of 18F-FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49:1980-1985.
231. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, Geus-Oei L-F, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;34:694-703.
232. Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;33:913-918.
233. Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibia J, Pasquali JL, Pflumio F, et al. Value of 18F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *International Journal of Clinical Practice*. 64:55-60.
234. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Bruyn G, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med*. 2009;34:862-868.
235. Ferda JA, Ferdova E, Hlava JZ, Jovic MM, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *European Journal of Radiology*. 2010;73:518-525.
236. Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nuclear Medicine Communications*. 2010;31:788-792.
237. Ergül N, Çermik TF. FDG-PET or PET/CT in Fever of Unknown Origin: The Diagnostic Role of Underlying Primary Disease. *International Journal of Molecular Imaging*. 2011;2011:1-8.
238. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22:112-116.
239. Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol med*. 2011;116:809-820.
240. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, et al. Analysis of cost-

effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;dec 5 (Epub ahead of print).

241. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: A retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis*. 2012;44:18-23.
242. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of 18F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012;31:1727-1733.
243. Kim YJ, Kim SI, Hong K-W, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Internal Medicine Journal*. 2012;42:834-837.
244. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Béhé M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000;27:1617-1625.
245. Jasper N, Däbritz J, Frosch M, Loeffler M, Weckesser M, Foell D. Diagnostic value of [18F]-FDG PET/CT in children with fever of unknown origin or unexplained signs of inflammation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;37:136-145.
246. Habibzadeh F, Yadollahie M. Time for a change in the definition of fever of unknown origin. *Journal of Infection*. 2008;57:166-167.
247. Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. *Hell J Nucl Med*. 2011;14:255-259.
248. Hooisma GA, Balink H, Houtman PM, Slart RHJA, Lensen KDF. Parameters related to a positive test result for FDG PET(/CT) for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2012;31:861-871.

TABLE DES MATIERES

<u>TABLEAU DE FACULTE</u>	4
<u>REMERCIEMENTS</u>	10
<u>ABREVIATIONS</u>	18
<u>INTRODUCTION</u>	19
<u>1^{ère} partie : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES</u>	20
I. FIEVRES ET SYNDROMES INFLAMMATOIRES D'ETIOLOGIE INCONNUE	21
A. Définitions	21
1. La fièvre	21
2. Les fièvres prolongées d'origine indéterminée	22
3. Les fièvres intermittentes.....	23
4. Les syndromes inflammatoires inexplicés	24
5. Dans la littérature.....	24
B. Les étiologies	25
1. Consensus de classification des causes	26
2. Les différentes étiologies.....	26
a) Les étiologies infectieuses.....	26
b) Les étiologies tumorales.....	27
c) Les maladies inflammatoires non infectieuses	28
d) Les causes diverses	28
e) Les étiologies inconnues.....	29
3. Evolution des étiologies.....	31
a) Evolution selon le temps.....	31
b) Evolution selon les pays	34
c) Evolution selon l'âge	35
C. Stratégie diagnostique	35
1. L'étape clinique.....	36
a) L'interrogatoire.....	36
b) Examen physique	37

2. Les examens complémentaires	38
a) Examens biologiques	39
b) Examens morphologiques	43
c) Les endoscopies	45
d) Les biopsies	45
3. Les tests thérapeutiques.....	48
4. Stratégie diagnostique proposée.....	48
II. LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS	50
A. Introduction.....	50
B. Principes généraux.....	50
1. Les radio-pharmaceutiques.....	51
2. Emission de photons.....	52
3. Détection des événements	53
4. Les tomographes.....	54
5. Acquisition des images	55
6. Artefacts	57
7. Contre-indications	57
8. Déroulement de l'examen.....	57
a) Préparation du patient	57
b) Acquisition des images.....	58
C. Principes de la TEP en clinique.....	58
1. Les bases physiologiques	58
2. La standardized uptake value (SUV).....	59
3. Facteurs influençant la fixation	60
III. APPLICATION CLINIQUE DE LA TEP	62
A. Utilisation en oncologie	62
1. Principes physiologiques.....	62
2. Indications en oncologie.....	63
B. Utilisation en cardiologie	66
C. Utilisation en neurologie.....	66

D. Utilisation dans les pathologies infectieuses et inflammatoires non infectieuses	66
1. Principes physiologiques.....	67
2. Utilisation de la TEP dans les maladies inflammatoires non infectieuses	69
a) Apport de la TEP	69
b) Limites de la TEP.....	70
(1) L'athérome.....	70
(2) La résolution spatiale	71
(3) Autres limites	71
c) Utilisation de la TEP dans les vascularites	71
(1) La maladie de Horton	72
(2) La maladie de Takayasu.....	76
d) Utilisation de la TEP dans la sarcoïdose.....	77
3. Utilisation de la TEP dans les pathologies infectieuses.....	78
a) Les métastases septiques.....	79
b) Les infections ostéo-articulaires	80
(1) Les ostéomyélites	80
(2) Les spondylites et spondylodiscites	81
(3) Infections de prothèses.....	82
c) Les pieds diabétiques	82
d) Les affections pulmonaires.....	83
e) Immunodépression	83
IV. RATIONNEL SCIENTIFIQUE.....	84
<u>2^{ème} partie : MATERIEL ET METHODES.....</u>	88
I. TYPE D'ETUDE	89
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	89
A. Objectif principal	89
B. Objectifs secondaires	89
III. CENTRES INVESTIGATEURS	89

IV. POPULATION ETUDIEE	90
A. Critères d'inclusion.....	90
B. Critères de non inclusion	91
V. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	92
A. Bilan de pré-inclusion.....	92
B. Inclusion.....	93
C. Bilan de troisième intention.....	94
D. Suivi des patients	94
VI. SCHEMA DE L'ETUDE.....	95
VII. CRITERES D'EVALUATION.....	96
A. Critère principal.....	96
B. Critères secondaires	96
VIII. ANALYSE STATISTIQUE	97
<u>3^{ème} partie : RESULTATS</u>	98
I. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DE NOTRE COHORTE	99
II. DONNEES PARA-CLINIQUES DE NOTRE COHORTE.....	104
A. Données biologiques	104
B. Examens complémentaires	106
C. Biopsies.....	106
III. ETIOLOGIES	109
IV. LA TEP ET LA TDM	111
A. Rentabilité diagnostique.....	112
B. Apport de la TEP et la TDM en fonction des étiologies	113
C. Sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives	115
1. La TEP	115
2. La TDM.....	115
D. Variables influençant les résultats de la TEP.....	116
E. Apport de la TEP et la TDM en fonction des critères d'inclusion.....	118
F. Etiologies mises en évidence en fonction des critères d'inclusion.....	118

V. EVOLUTION ET SUIVI.....	120
A. Données à 6 mois.....	120
B. Devenir des patients avec une TEP normale.....	121
<u>4^e partie : DISCUSSION.....</u>	<u>122</u>
I. COMPARAISON A LA LITTERATURE	125
A. Méthodologie	125
B. Critères d'inclusion et définition des FUO	126
C. Bilan initial	126
II. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE NOTRE COHORTE.....	127
A. Caractéristiques cliniques.....	127
B. Caractéristiques biologiques	128
C. Examens anatomopathologiques.....	129
III. LES ETIOLOGIES DES FUO	130
IV. LA TEP.....	132
A. Apport diagnostique.....	132
B. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative	134
V. APPORT DE LA TEP PAR RAPPORT AU SCANNER.....	135
VI. FACTEURS INFLUENÇANT LES RESULTATS DE LA TEP	136
VII. LIMITES ET PERSPECTIVES.....	137
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>138</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>139</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>145</u>
<u>TABLE DES MATIERES.....</u>	<u>165</u>
<u>TABLE DES FIGURES</u>	<u>170</u>
<u>TABLE DES TABLEAUX.....</u>	<u>172</u>
<u>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</u>	<u>174</u>

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : évolution des étiologies des F.U.O. au cours du temps depuis 1950 dans les populations américaines et d'Europe de l'ouest, selon Mourad (1).

Figure 2 : formule d'une molécule de glucose et d'une molécule de 18-FDG.

Figure 3 : schéma de la formation des photons par l'annihilation d'une positon et d'un électron.

Figure 4: Représentation schématique de la détection en coïncidence vraie dans le cadre d'une TEP-TDM (98).

Figure 5 : photographie d'un tomographe.

Figure 6: Schéma d'un détecteur et de ses différentes parties.

Figure 7 : Mise en évidence grâce au couplage TEP-TDM, de métastases surrenaliennes chez un patient suivi pour une néoplasie pulmonaire.

Figure 8 : Images TEP, TDM puis la fusion TEP-TDM.

Figure 9 : métabolisme cellulaire du glucose.

Figure 10 : métabolisme cellulaire du FDG.

Figure 11 : Images en coupes frontales d'une TEP normale avec la visualisation des zones de fixation physiologiques.

Figure 12 : Métabolisme du FDG dans la cellule normale et dans la cellule néoplasique.

Figure 13: Aspect typique d'aortite et d'atteinte inflammatoire proximale des gros troncs supra-aortiques au cours de la maladie de Horton.

A : coupe frontale (TEP seule) ; B, C, D : coupes sagittales (TDM seule, fusion TDM + TEP, TEP seule).

Figure 14: Syndrome inflammatoire inexplicé, à distance d'une corticothérapie pour PPR, chez une femme de 79 ans. Présence d'un hypermétabolisme vasculaire de haut grade intra-thoracique, évocateur d'artérite à cellules géantes, qui sera confirmée par la biopsie d'artère temporale.

A, B, C : coupes frontales (TDM seule, fusion TDM + TEP, TEP seule).

Figure 15 : schéma des différentes stratégies basées sur des avis d'experts dans le diagnostic d'une F.U.O.

Figure 16 : répartition des patients par centre d'inclusion.

Figure 17 : répartition des fièvres ou syndromes inflammatoires nus.

Figure 18 : répartition des types de fièvre ou de syndromes inflammatoires nus en fonction des centres.

Figure 19 : étiologies des FOU parmi les 43 diagnostics réalisés.

Figure 20 : rentabilité diagnostique de la TEP et de la TDM.

Figure 21 : distribution des causes infectieuses, néoplasiques, inflammatoires non infectieuses et diverses parmi les diagnostics mis en évidence par la TEP et par la TDM.

Figure 22 : étiologies mises en évidence en fonction des critères d'inclusion.

Figure 23 : évolution des patients avec une TEP normale.

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : séries de FUO restant sans diagnostic de cause après un bilan hospitalier. Séries anciennes réalisées avant l'échographie abdominale et la tomodensitométrie.

Tableau 2 : séries de FUO restant sans diagnostic de cause après un bilan hospitalier. Séries plus récentes, européennes.

Tableau 3 : comparaison des échecs diagnostiques entre les fièvres prolongées récurrentes et les fièvres continues (52).

Tableau 4 : proportion des différentes catégories de causes de FUO dans les études de plus de 100 patients depuis 1961. Les études en gris sont réalisées hors Europe de l'ouest et Amérique du nord.

Tableau 5: étiologies des FUO classiques dans le monde (19,35).

Tableau 6 : caractéristiques démographiques de notre cohorte et de ses sous-groupes.

Tableau 7 : signes fonctionnels des patients de notre cohorte.

Tableau 8 : données cliniques des patients de notre cohorte.

Tableau 9 : données biologiques des patients de notre cohorte à l'inclusion.

Tableau 10 : résultats et apport diagnostique des examens complémentaires réalisés.

Tableau 11 : Résultats et apport diagnostique des biopsies réalisées.

Tableau 12 : étiologies des FUO parmi les 79 patients.

Tableau 13 : liste des étiologies mises en évidence dans notre cohorte.

Tableau 14 : résultats de la TEP en fonction des catégories d'étiologies de FUO.

Tableau 15 : étiologies mises en évidence par la TEP et la TDM.

Tableau 16 : Se, Spé, VPP et VPN de la TEP et de la TDM.

Tableau 17 : variables influençant les résultats de la TEP.

Tableau 18 : diagnostic et apport de la TEP en fonction des critères d'inclusion.

Tableau 19 : diagnostic et apport de la TEP en fonction des critères d'inclusion (n°2).

Tableau 20 : données du suivi à 6 mois des patients.

Tableau 21 : séries de la littérature étudiant la TEP dans la stratégie diagnostique des FUO.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Titre : impact de la tomographie par émission de positrons dans la stratégie diagnostique des fièvres d'origine indéterminée ou des syndromes inflammatoires nus chez l'adulte immunocompétent.

Résumé :

Introduction : les fièvres d'origine indéterminées (FUO) et les syndromes inflammatoires nus restent, malgré les progrès des examens biologiques et des techniques d'imagerie, un important défi diagnostique avec jusqu'à 50% de cas restant sans diagnostic dans les études récentes. La stratégie diagnostique est coûteuse, mal codifiée et aucun algorithme n'est pour l'instant validé. La TEP, dont on connaît l'intérêt dans les néoplasies, serait aussi utile dans les maladies infectieuses et inflammatoires. Nous avons réalisé une étude prospective afin d'étudier l'apport diagnostique de la TEP réalisée précocement dans les FUO, en la comparant à la tomodensitométrie (TDM), examen classiquement réalisé dans ces pathologies.

Matériel et méthodes : Ce travail est extrait d'un programme hospitalier de recherche clinique portant sur le même sujet. Soixante-dix neuf patients présentant une FUO ou un syndrome inflammatoire nu provenant de 4 services de médecine interne de CHU français ont été inclus entre mai 2008 et juin 2012. Tous ont bénéficié d'une TEP au 18-FDG et d'une TDM dans le cadre du bilan étiologique.

Résultats : un diagnostic est mis en évidence chez 54,4% des patients. Il s'agissait de 62,7% de maladies inflammatoires, 14% de causes infectieuses, 14% de causes néoplasiques et 9,3% de causes diverses. La rentabilité diagnostique de la TEP est de 22,8% contre 7,6% pour la TDM. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et négatives sont respectivement de 78,3%, 48,2%, 38,3% et 84,4% pour la TEP et de 50%, 49,3%, 16% et 84,6% pour la TDM. Un taux d'albumine bas est corrélé à une meilleure rentabilité diagnostique de la TEP.

Conclusion : l'apport diagnostique de la TEP au 18-FDG est meilleur que celui du scanner, avec une plus grande sensibilité. Elle semble être l'examen complémentaire de choix, à réaliser de façon précoce dans la démarche diagnostique des FUO ou des syndromes inflammatoires nus.

Discipline-Spécialité doctorale : Médecine.

Mots clefs : tomographie par émission de positrons (TEP au 18-FDG), tomodensitométrie, fièvres d'origine indéterminée, syndromes inflammatoires nus.

Titre en anglais : Impact of 18-FDG TEP compared to CT on the management of fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a multicentred prospective study.

Keywords : positron emission tomography (18-FDG-PET), computed tomography (CT), fever of unknown origin, inflammatory syndrome.

Intitulé et adresse de l'UFR : Service de médecine interne, CHU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges.