

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2018

Par Engalenc Xavier

Né le 7 août 1987 à Bourges

Pertinence des investigations post TEP-TDM chez les patients faux positifs explorés par une TEP-TDM faite précocement dans le cadre d'une fièvre prolongée inexpliquée, d'une fièvre intermittente ou d'un syndrome inflammatoire nu

Thèse dirigée par M. le Professeur LY Kim Heang

Examineurs :

M. Le Professeur LY Kim Heang Président
M. Le Professeur Monteil Jacques.....Juge
M. Le Maître de conférences des universités Hantz Sébastien.....Juge
M. Le Docteur Liozon Eric.....Juge
M. Le Docteur Abraham Bruno..... Membre invité



Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2018

Par Engalenc Xavier

Né le 7 août 1987 à Bourges

Pertinence des investigations post TEP-TDM chez les patients faux positifs explorés par une TEP-TDM faite précocement dans le cadre d'une fièvre prolongée inexpliquée, d'une fièvre intermittente ou d'un syndrome inflammatoire nu

Thèse dirigée par M. le Professeur LY Kim Heang

Examineurs :

M. Le Professeur LY Kim Heang Président
M. Le Professeur Monteil Jacques.....Juge
M. Le Maître de conférences des universités Hantz Sébastien.....Juge
M. Le Docteur Liozon Eric.....Juge
M. Le Docteur Abraham Bruno..... Membre invité

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciement

Au président du jury,

M. le Professeur Kim Heang Ly

Professeur des Universités de Médecine Interne – Praticien Hospitalier

Tu me fais l'honneur de présider et de diriger ce travail que tu m'as confié et je t'en remercie. Merci pour ce sujet que j'ai apprécié énormément. Je te remercie tant de la médecine au quotidien au lit du malade que m'as inculqué tout autant que ton approche universitaire (l'examen clinique en vidéo inclus) et de tes idées variées et fréquentes de mémoires, thèses et futurs articles...qui sont motivantes. Merci aussi de ton pragmatisme médical. Je suis honoré d'avoir appris, travaillé à tes côtés et j'espère avoir été la hauteur. Merci aussi de consommer et d'oublier pléthore de tasses de café dans le service ou ton bureau, je n'ai fais qu'imiter.

Aux membres du jury,

M. le Professeur Jacques Monteil

Professeur des universités de Médecine Nucléaire, Praticien Hospitalier, Chef de service

Veillez trouver ici toute ma gratitude pour m'avoir fourni toutes ces données ayant permis ce projet. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.

M. Sébastien Hantz

Maitre de conférences des universités, Praticien Hospitalier

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger mon travail et de faire partie de ce jury et je t'en remercie. Je suis enchanté d'avoir pu découvrir la virologie à tes côtés et je te remercie ton enseignement pendant ce stage. Trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

M. Le Docteur Eric Liozon

Praticien hospitalier de Médecine Interne

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse et je vous en remercie. J'ai énormément apprécié travailler avec vous toute pendant mon internat. Merci pour toute cette culture médicale que vous m'avez transmis, merci pour toutes vos anecdotes, votre humour qui rend l'ambiance de travail toujours agréable. Je serai toujours en admiration de votre vaste connaissance diagnostic, merci de m'en avoir transmis.

M. Le Docteur Bruno Abraham

Praticien hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales, Chef de service

Je suis particulièrement honorée de travailler prochainement dans votre service en Novembre. Merci de votre dynamisme pour mon projet professionnel futur. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

Mme le Professeur Anne-Laure Fauchais

Professeur des Universités de Médecine Interne - Praticien Hospitalier - Chef de Service

Merci de m'avoir accueilli dans cette belle spécialité qu'est la Médecine Interne il y a maintenant quasiment 5 ans. Je te remercie chaleureusement de ton accueil rassurant dans cette nouvelle ville, ce nouveau service, de ton enseignement en médecine interne, de tes conseils tout au long de l'internat qui m'ont beaucoup apporté et fait évoluer, de ton savoir livresque que tu as essayé de me transmettre. Tu me fais l'honneur de juger ce travail même si tu ne peux y être présente ce jour, j'espère avoir été à la hauteur. Ce fut un réel plaisir de travailler dans ton service. Trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

A tout le personnel médical et paramédical rencontré au cours de mon internat au CHU de Limoges

En premier lieu au service de MIA du CHU

Je remercie sincèrement l'ensemble du personnel de ce service pour sa motivation à toute épreuve chaque jour pour les malades, leurs familles.

Merci Holy de ces 3 stages auprès de toi, merci de m'avoir fait partager et apprendre ton cheminement vers le diagnostic si bien construit et si utile. J'espère avoir été à la hauteur.

Merci Guillaume pour ton investissement naturel auprès de moi notamment lors de mon premier stage en MIA en tant que jeune interne.

Merci Sylvie pour ton apprentissage de l'endocrinologie, du diabète ou j'avais beaucoup de questions comme tu as dû le voir, merci de ta bonne humeur.

Merci Sylvain, à chaque fois que j'ai bossé avec toi j'ai beaucoup apprécié sache le, même si je n'ai jamais été au même étage que toi sur chaque stage.

Merci Stéphanie C, j'ai aimé travailler avec toi, merci pour ces prises en charges bien ficelées que tu m'as communiqué.

Merci Julie, j'ai aimé travaillé sous tes directives de début de clinicat.

Merci Stéphanie D, pour les cours collectifs et surtout particuliers de statistiques, merci d'avoir essayé de m'en faire comprendre un peu plus la dessus. Un jour j'y arriverai peut être. Merci pour tes plaisanteries tranchante la dessus, sache que j'ai beaucoup apprécié.

Merci Nolga pour ton organisation inébranlable, j'ai essayé d'en prendre de la graine. Merci pour ton aide globale dans le service auprès des internes dont j'ai largement bénéficié.

Merci à toute l'équipe de MIA en tout cas, j'y ai pris beaucoup de plaisir chaque jour.

Merci au service de Maladies Infectieuses de l'hôpital de Brive qui va m'accueillir en novembre prochain.

Merci au Pr Faucher J-F pour son encadrement dans mon projet d'infectiologie.

Je remercie aussi toutes les personnes qui ont largement contribué à faire de moi un futur médecin :

Merci au Docteur Abraham Julie pour ce stage en Hématologie, j'ai énormément appris à tes côtés et merci pour ta patiente de début de stage.

Merci au Docteur Rerolle Jean-Philippe et Allard Julien pour cet apprentissage de néphrologie, votre manière de travailler, vos connaissances énormes et votre sympathie.

Merci au Docteur Fortune Sophie, j'ai commencé l'internat avec toi, ce fut un plaisir.

Merci au Pr Ploy MC pour m'avoir permis de m'ouvrir à l'univers de la microbiologie.

Merci au Dr Gonzalez Céline et Dr Daix Thomas, j'ai beaucoup apprécié bosser en réa avec vous.

A mes co-internes,

Merci, Marie L (bonne fin de grossesse !, merci à l'équipe en hémato qui faisait les courriers aussi), Julien, Blandine, Maher, Marie E-L, Martin, Sarah, Philippe, Stéphanie, Matthieu, Théo, Guillaume, Sébastien, Marie-Fleure, Mylène, Charlotte, Malika, Ali, Fabien, Franck, Marine, Guillaume, Amandine, Kathy (ou Kim), Arthur, Bastien, Jocelin, Marie-Mathilde, Sarah G, Amaury, Marie-céleste, Rémi (Rémy), Florence, Faustine, Prune, Nolween, Samuel, Romain.

Merci à mes autres co-internes de médecine interne, Claire, Morgan, Maria, Edouard, Magalie, Nina, Natella, Simon.

A mes amis,

A Sami, on se suit depuis qu'on a commencé l'école qui commence à se terminer pour nous 2, merci pour tous ces moments, merci encore d'avoir lu cette thèse aussi.

A Jean-Charles, merci pour ton soutien sans faille depuis le Bouillet, merci à toi aussi Julie toujours aussi prévenante à chaque fois que je passe chez vous, coucou à la petite Jeanne.

A Olivier, merci depuis toutes ces années, merci de pouvoir toujours compter sur toi quoi qu'il arrive.

A Ludo, merci d'être toujours aussi entier depuis la classe de 3^{ème}.

A Thomas, merci de cette fidélité depuis ces longues années, merci de cette année de terminal énorme, merci d'avoir bossé le TPE à l'époque, merci Marion aussi.

A Aurélien, merci de ta gentillesse sans faille, de tous ces chemins d'école en en partant de la fontaine.

A Antoine (ou Bamby), tu comptes beaucoup pour moi.

A Benjamin S, merci d'avoir choisi les études comme moi qui à permis notre rencontre, et « merci pour tout »

A Arnaud pour ton amitié profonde depuis l'externat et de tous ces moments pendant l'externat, Audrey, Vanessa (de prendre toujours soins de moi), Blaise (désolé pour la glotte), Antoine S, Romain (Ours Fort), Lev (merci pour le dourak), Florence, Julien V, Arthur, Adrien, Caro.

A Sylvain (merci pour ce concert à Turenne) et Anaïs (créole), merci pour toute votre présence, votre accueil naturel dans tous ces moments compliqués.

A Simon (la Banane avant l'happy), Clarisse (la chef de bande).

A Sarah (et ton niveau de squash), Martin M quelle chance de vous avoir près de moi.

A Benjamin D (merci pour ton déménagement)

A Elie (merci pour la vie de quartier), Vincent , Paul, Martine (la mise en page c'est toi), Philippe, Clément.

A Caro (Bené mais beaucoup de jugeote), Théo (Tic pour te faire plaisir), Guillaume.

A ma famille

Merci Maman et Papa de toujours tout faire pour moi, même si je n'y mets pas du mien tout le temps ça c'est certain, comme à l'alhambra notamment. Je sais que vous êtes fiers de moi, ça m'aide tous les jours.

Merci J-B de pouvoir toujours compter sur toi, merci de ton organisation que je n'ai pas notamment les très bons restos annuels, les cadeaux de Noël.... Merci de ces semaines que je passe chez toi qui nous permettent de nous retrouver un peu, Merci Clémence aussi, de m'y faire manger quelques légumes.

Merci Béatrice de penser souvent à moi, merci Abdoulaye, Henry et Edouard

Merci Eveline d'avoir toujours les bons mots.

Merci Tata Gisèle, ma 3^{ème} grand-mère, toujours aussi en forme pour notre voyage annuel !

A Boubou, pépé Jean, papi, mamie, tonton, mamie de Labenne, je pense souvent à vous.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. INTRODUCTION	25
I.1. Généralités	25
I.2. Définitions	25
I.3. Etiologies des FUO/FI/SIN	27
I.4. Fréquence et évolution des étiologies de FUO/SIN/FI.....	29
I.5. Démarche diagnostique	31
I.5.1. L'étape clinique	31
I.5.2. Les examens complémentaires en deuxième intention.....	32
I.5.3. Les traitements d'épreuve	33
I.6. Objectif de l'étude	34
II. MATERIELS ET METHODES	35
II.1. Design de l'étude :	35
II.2. Déroulement de l'étude FUO-TEP.....	36
II.3. Population étudiée	37
II.4. Critère de jugement : l'orientation diagnostique de la TEP-TDM	38
II.5. Notre étude	39
II.6. Schéma de l'étude	40
II.7. Analyse statistique	41
III. RESULTATS	42
III.1. Caractéristiques de la population :	42
III.2. Caractéristiques de la population prospective (FUO-TEP) et de la population rétrospective	42
III.3. Diagnostic :	46
III.4. Investigations post TEP-TDM.....	51
III.4.1. Scanner	51
III.4.2. Endoscopies.....	51
III.4.3. Biopsies.....	52
III.5. Investigations post TEP-TDM chez les FxP sans diagnostics :	55
III.6. Investigations post PET-TDM en rapport avec la présentation clinique :	55
III.6.1. Patients présentant une FUO	56
III.6.2. Patients présentant une FI.....	56
III.6.3. Patients présentant un SIN.....	56
IV. DISCUSSION.....	61
IV.1. Population de l'étude	61
IV.2. Taux de FxP :	61
IV.3. Diagnostics :	62
IV.4. Investigations	63
IV.4.1. Scanners.....	63
IV.4.2. Endoscopies	64
IV.4.3. Biopsies	65
IV.5. Investigations en fonction de la présentation clinique FUO/FI/SIN	67
IV.5.1. SIN.....	67
IV.5.2. FUO	67
IV.5.3. FI	67

V. CONCLUSION	69
Références bibliographiques	70
Annexes	74
Serment d'Hippocrate.....	81

Liste des abréviations

AAN: Anticorps anti-nucléaire

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

BAT : Biopsie de l'artère temporale

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

BU : Bandelette urinaire

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

FI : Fièvre intermittente

FxP : Faux positif

FPI : Fièvre prolongée inexplicée

FR : Facteur rhumatoïde

FUO: Fièvre d'origine indéterminée

IDR: Intra-dermo-réaction

IMC : Indice de masse corporelle.

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IUO : Inflammation d'origine indéterminée

LDH : Lactate déshydrogénase

MINI : Maladies inflammatoires non infectieuses

MSA : Maladie de Still de l'adulte

OD (+) : Orientation diagnostique positive

PAL : Phosphatases alcaline

SIN : Syndrome inflammatoire nu

TCA : Temps de céphaline activée

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM : Scintigraphie au 18 fluorodésoxyglucose couplée au scanner

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartame aminotransférase

TP : Taux de prothrombine

TSH : Hormone thyroïdostimulante

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VP : Vrai positif

VS : Vitesse de sédimentation

Table des illustrations

Figure 1 : papules infiltrées rouge bordeaux à bords nets dans le cadre de syndrome de Sweet	76
Figure 2 : Dactylite dans un cas d'arthrite réactionnelle à une maladie de Crohn	76
Figure 3 : Hémorragies en flammèches sous-unguéales dans un cas de lupus avec SAPL .	77
Figure 4 : Ecchymose palpébrale dans le cas d'amylose AL	77
Figure 5 : Pseudofolliculite non centrée par un poil dans un cas de maladie de Behçet	77

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	44
Tableau 2 : Suite des caractéristiques de la population	45
Tableau 3 : Groupes étiologiques de l'ensemble de la population	49
Tableau 4 : Groupes étiologiques en rapport avec la présentation clinique	50
Tableau 5 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur l'ensemble de la population (FUO + SIN + FI)	54
Tableau 6 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur les patients présentant une FUO.....	57
Tableau 7 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur les patients présentant une FI.....	58
Tableau 8 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur les patients présentant un SIN	59

I. INTRODUCTION

I.1. Généralités

Les fièvres prolongées inexplicables (FPI) ou « fever of unknown origin » (FUO) pour les anglo-saxons, les syndromes inflammatoires nus (SIN) et les fièvres intermittentes (FI) restent un challenge diagnostique encore en 2018.

I.2. Définitions

FPI ou FUO

Il s'agit d'un état fébrile sans résolution spontanée dans la période attendue pour une infection définie dont la cause n'est pas identifiée malgré la réalisation de différents examens complémentaires.

C'est Petersdorf et Beeson qui soumettent une définition pour la première fois en 1961 de FUO. Il s'agit alors d'une température supérieure à 38,3 °C à plusieurs reprises, sans diagnostic au bout de 3 semaines et après une semaine d'investigation hospitalière (1).

Cette définition est actualisée en 1991 par Durack et Street, en lien avec l'évolution des moyens d'investigation, ainsi que de l'épidémiologie et des examens en ambulatoire de plus en plus performants. Ils proposent le raccourcissement de l'évaluation hospitalière à 3 jours ou bien remplacer par 3 consultations par un médecin du domaine avec investigations appropriées. Ces investigations sont aussi plus larges notamment d'un point de vue microbiologique (sérologie) et immunologique, associé à l'introduction de l'imagerie radiologique, échographique et scannographique. Enfin ils classent les FUO en sous groupes étiologiques, FUO classiques, FUO des patients VIH, FUO des neutropéniques, FUO nosocomiales (2).

En 2015 Mulder-Manders et Bleeker-Rovers proposent une nouvelle définition, les critères révisés sont alors une fièvre supérieure à 38,3°C à deux reprises de durée d'au moins 3 semaines ou au moins 3 épisodes de fièvre, introduisant ainsi la notion de fièvre prolongée intermittente.

Le tout dans un contexte d'absence d'immunodépression :

- Pas de neutropénie ≥ 1 semaine durant les 3 mois précédant la FUO

- Pas d'infection VIH
- Pas d'hypogammaglobulinémie ou d'équivalent prednisone de 10mg/j durant ≥ 2 semaines dans les 3 mois précédant la F.U.O

Avec de manière concomitante un examen clinique normal et des explorations initiales négatives biologiques (NFS, VS, CRP, TP, TCA, ionogramme sanguin, créatinine, urée, CPK, LDH, ASAT, ALAT, PAL, électrophorèse des protéines sériques, facteurs anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, ferritinémie, TSH, protéinurie, culot urinaire), microbiologiques (hémoculture à 3 reprises avant antibiothérapie, ECBU, IDR à la tuberculine) et morphologiques (radiographie pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne) (3).

SIN (syndrome inflammatoire nu)

Il est défini par l'équipe de Vanderschueren en 2009 par une évolution de plus de 3 semaines, une température ne dépassant pas les 38,3 °C à 3 reprises, des marqueurs inflammatoires augmentés (CRP > 30mg/l et/ou VS > âge/2 chez l'homme ou (âge + 10)/2 chez la femme à 3 occasions et l'absence de diagnostic malgré les investigations appropriées similaires au F.U.O après au moins 3 consultations avec un médecin du domaine ou 3 jours d'hospitalisation. En sont exclus SIN des patients VIH, les SIN des neutropéniques et les SIN nosocomiales (4).

FI (fièvre intermittente)

Elles sont étudiées en premier lieu dans les années 40 par Reiman dénommées sous le terme de maladies périodiques (5), caractérisées principalement par de la fièvre se produisant avec une récurrence de 7 jours ou un multiple de 7 jours. En 1961 elles sont dénommées fièvre périodique par Petersdorf et Beeson (1). Elles sont individualisées en 1974 par Reiman (6). Les épisodes fébriles se reproduisent pendant des semaines, mois ou années (7). La définition et la dénomination actuelle de fièvre intermittente est établie par Knockaert en 1993 (7), il s'agit d'un état fébrile de type F.U.O selon les critères de Petersdorf et Beeson avec comme différence le caractère épisodique et répété de l'hyperthermie avec intervalles libres d'au moins deux semaines au cours desquels il y a une rémission de la maladie sous jacente apparente. L'intervalle libre pour certains auteurs (8) doit être au moins de 48h.

I.3. Etiologies des FUI/SIN

Plus de 200 causes de FUI sont décrites dans la littérature. Ces causes sont sous divisées en quatre catégories par de Kleijn (8) (9) : infections, néoplasies, maladies inflammatoires non infectieuses (MINI) et causes diverses. Cette classification est toujours d'actualité comme le témoigne la revue des études de plus de 100 patients des 30 dernières années atteints de FUI de Mulder-Manders (3).

Les causes infectieuses sont sous classées en étiologies bactériennes, virales, parasitaires. Les causes néoplasiques comprennent les cancers solides et les hémopathies. Les causes de MINI sont divisées en vascularites, rhumatismes inflammatoires, les collagénoses, les granulomatoses systémiques. Les causes diverses comprennent principalement les fièvres médicamenteuses, les fièvres factices, les fièvres d'origine centrale.

Il faut aussi prendre en compte une cinquième catégorie, celle de l'absence de diagnostic qui est de plus en plus fréquente dans les pays développés notamment en Europe et Amérique du Nord (3).

Les causes de patient atteint de SIN sont aussi classées en ces quatre catégories diagnostiques selon les même que celles établies par de Kleijn depuis la série prospective de 57 patients atteints de FUI et de 57 atteints de SIN de Vanderschueren de 2009 (4) révélant l'absence de différence significative en terme d'étiologies retrouvées comparé à un groupe de patients atteints de FUI. La proportion de patients sans diagnostic est équivalente dans les deux groupes dans cette étude.

Les causes infectieuses

Elles sont à évoquer en priorité car elles sont fréquentes et peuvent bénéficier d'une thérapeutique pouvant être efficace. Les causes infectieuses sont soit focales ou systémiques.

Une infection focale peut être responsable d'une FUI comme notamment un abcès cérébral, une sinusite chronique, une ostéite, une infection de matériel prothétique, toute localisation d'organe ou de matériel en fait.

Les causes systémiques sont virales, parasitaires ou bactériennes. Au niveau viral il faut évoquer l'EBV, le VIH et le CMV (10) (11). Au niveau parasitaire il faut évoquer chez les patients autochtones la leishmaniose viscérale (12) et l'amibiase hépatique (13) (14) . Au niveau bactérien il faut évoquer les bactéries intracellulaires notamment *Bartonella*,

Coxiella, *Chlamydiae*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* ; les endocardites à hémocultures négatives, la tuberculose, la maladie de Whipple.

En Europe sur la dernière décennie de 2000 à 2010 en ce qui concerne les causes bactériennes les étiologies focales (15) (16) sont les plus fréquentes autour de 20% suivi des endocardites infectieuses, des infections à bactéries intracellulaires, de la tuberculose et de la maladie de Whipple qui est rare. Pour les causes virales celle la plus fréquente est le CMV (17) et pour les causes parasitaires la leishmaniose (18).

Les causes néoplasiques

On doit évoquer d'abord les hémopathies (17) qui représentent environ 2/3 des cas des causes néoplasiques (16), avec en premier lieu les lymphomes non Hodgkinien (18) suivis des lymphomes Hodgkinien puis ensuite les causes plus rares comme les myélodysplasies notamment. Les cancers solides peuvent être responsables d'un tiers des cas de FOU parmi les causes néoplasiques avec en tête de liste le cancer colique (15) suivi du carcinome hépato-cellulaire.

Les causes en lien avec les MINI

Il faut évoquer en premier lieu la maladie de Still de l'adulte (MSA) et l'artérite à cellules géantes surtout si le sujet a plus de 55 ans. Ces deux étiologies représentent chacune 20% des causes inflammatoires (15) (17) (18). Le lupus systémique, les rhumatismes inflammatoires sont des causes à évoquer ensuite (16). D'autres vascularites comme les vascularites à ANCA et la maladie de Behçet restent à évoquer. La sarcoïdose est aussi une cause de FOU, tout comme la maladie de Crohn.

Les causes diverses

Les causes diverses dites bénignes doivent être recherchées dès le début de l'enquête à l'interrogatoire pour éviter la réalisation d'examen complémentaires plus ou moins invasifs. Trois causes particulières sont à évoquer. En premier lieu la fièvre habituelle qu'on trouve le plus souvent chez la femme jeune obsédée du thermomètre avec des températures qui dépassent rarement 38°C et associées à l'absence de syndrome inflammatoire. En second lieu les fièvres factices survenant le plus souvent chez des patients appartenant au milieu médical ou paramédical, il faut rechercher une manipulation du thermomètre ou l'auto inoculation de pyrogènes (16). En troisième lieu

les fièvres médicamenteuses, nombres de médicaments pouvant être responsables de FUO notamment les antibiotiques comme les sulfamides.

Parmi les autres cause diverses il faut évoquer les endocrinopathies comme les thyroïdites (17), la maladie de Basedow, les thromboses veineuses profondes (15), les hématomes profonds. Il faut aussi évoquer les maladies immuno-hématologiques plus rares comme les histiocytoses, la maladie de Castelman (18), les déficits immunitaires communs variables.

Le tableau en Annexe 1 rassemble les principales causes de FUO.

I.4. Fréquence et évolution des étiologies de FUO/SIN/FI

Depuis la définition princeps de 1961 de Petersdorf et Beeson, de multiples séries rétrospectives et prospectives s'intéressent aux étiologies des FUO, SIN, et FI. Les séries étudiant les étiologies montrent une différence entre les pays occidentaux (Europe, Amérique du Nord) par rapport aux séries de d'Asie et du Moyen-Orient en terme de fréquence par sous catégories diagnostic de De Kleijn (9).

Europe/Amérique du Nord

Actuellement les causes les plus fréquentes de FUO sont les MINI suivies des causes infectieuses, néoplasiques et diverses. A noter que la part des patients avec FUO sans diagnostic demeure actuellement en terme de fréquence la plus importante. Sur les séries de plus de 50 patients des 30 dernières années étudiant les causes de FUO et SIN, soit 8 études (3 rétrospectives et 5 prospectives) les causes en rapport avec les MINI sont de l'ordre de 30% en moyenne suivies des causes infectieuses 17% puis des causes néoplasiques 11% et des causes diverses 7%. Les patients sans diagnostic représentent environ 33% des études (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22).

Il faut noter une évolution de la répartition des étiologies des FUO entre la publication princeps des années 1950 et celles de nos jours. Il y a une augmentation de fréquence des MINI qui croît en moyenne de 19% à 33% sauf pour la série de Schönau qui en trouve 55% (22) probablement du fait d'un effet du centre investigateur qui recrute principalement des maladies inflammatoires et immunologiques. Les causes diverses restent stables sur les trente dernières années autour de 8-9%.

En conséquence de l'augmentation des causes en lien avec des MINI,

- il y a une diminution des causes infectieuses (36 % à 11%) depuis les années 50,
- les causes néoplasiques tendent à diminuer globalement (19% à 11%) sauf sur la série de Hot de 2009 qui en identifiait 20% (20).

La proportion de F.U.O sans que le diagnostic ne soit établi augmente avec un delta de 7% à 53% depuis les années 1950 pour une moyenne actuelle sur les trente dernières années de 33%. Cela s'explique en premier lieu par les avancées technologiques importantes en biologie, microbiologie, en iconographie médicale qui permettent des diagnostics plus précoces des néoplasies et des infections, mais aussi par les modifications des définitions des F.U.O (2) (3), des critères diagnostiques à l'origine d'une sélection de patients plus restreintes de nos jours, cela expliquant aussi le nombre croissant de patients atteints de F.U.O, FI, SIN sans diagnostic.

Asie/Moyen Orient

Actuellement les étiologies les plus fréquentes de F.U.O sont les causes infectieuses 38% en moyenne suivi des causes en lien avec les MINI 25% puis des causes néoplasiques 14% et des causes diverses 5%. Il y a en moyenne 16% de patients atteints de F.U.O qui restent sans diagnostic.

Les premières séries datent des années 1980 comme celle de Tabak en Turquie (23) avec une proportion de causes infectieuses de l'ordre d'un tiers (34%)

Les causes infectieuses au Japon sont en diminution sur les vingt dernières années autour de 23% sur la série de Naito de 2011 (24), autour de 27% dans la série de Yamanouchi de 256 F.U.O rétrospective de 1992 à 2012 (25) contre 54% dans la série prospective et rétrospective de 88 F.U.O étudiées de 1986 à 1992 par Shoji (26).

En Chine dans une série récente rétrospective de 2009 à 2010 étudiant 215 F.U.O les étiologies infectieuses représentent la première cause sous-jacente pour 42% suivies des MINI 32% puis 10% de causes diverses et 6,5% de causes néoplasique, 8% restent sans diagnostic.

La prédominance de causes infectieuses en Asie et au Moyen-Orient est en discordance avec les pays occidentaux qui présentent une fréquence plus importante de MINI comme causes sous-jacentes aux F.U.O, FI, SIN. Cela s'explique par la différence en terme

épidémiologique en ce qui concerne les pathologies infectieuses entre les régions du monde.

I.5. Démarche diagnostique

Aucune recommandation n'est validée pour la prise en charge de ces patients au niveau international. Une enquête étiologique raisonnée en tenant compte de plusieurs étapes est nécessaire. La démarche diagnostique passe par 3 étapes, la première est une étape clinique cruciale comprenant l'interrogatoire et l'examen clinique complet, la deuxième est celle de la pratique d'examens complémentaires invasifs ou non invasifs, la troisième étape consiste à proposer un traitement d'épreuve chez un patient qui s'altère au plan de l'état général sans qu'aucun diagnostic ne soit posé.

I.5.1. L'étape clinique

Cette étape est fondamentale dans le cadre de l'enquête étiologique. La présence d'un indice clinique à l'interrogatoire ou à l'examen physique est la clef du diagnostic dans 30% à 80% des cas (8) (11) (16), permettant la réalisation d'investigations complémentaires orientées. Il faut prendre en compte la notion que nombre de signes pris pour des indices diagnostiques peuvent conduire à des fausses pistes. Dans une série de Bleekers-Rovers (16) de 70 patients présentant une F.U.O., 81% des indices diagnostiques conduisent à des fausses pistes pour 19% d'indices diagnostiques contributifs. Dans cette étape clinique il est recommandé de répéter l'anamnèse et l'examen clinique afin d'identifier le ou les signes décisifs au diagnostic. L'interrogatoire doit colliger tous les éléments qui pourront apporter un indice étiologique, notamment rechercher l'âge, l'origine ethnique, les antécédents personnels et familiaux, les allergies, les habitus (intoxication alcool-tabagique, toxicomanie, habitudes sexuelles), les voyages récents, la profession, la prise de médicaments, le mode de vie urbain ou rural, les contagions avec des animaux ou insectes, le mode d'installation de la fièvre brutal ou progressif, l'histoire de la maladie. L'examen clinique vient ensuite à la recherche de signes fonctionnels puis de signes physiques des différents appareils organe par organe (cutané, cardiaque, vasculaire, pulmonaire, digestif, neurologique, ORL, ophtalmologique, ganglionnaire, urologique, rhumatologique). L'examen physique est très important, il doit faire rechercher un signe de forte valeur sémiologique, à haute valeur diagnostique (27) comme un trismus ou une artère temporale inflammatoire dans le cadre d'une artérite à cellules géantes, une pseudo-folliculite dans le cas d'une maladie de Behçet, une chondrite de l'oreille dans le cadre d'une polychondrite atrophiante.

Après cette étape clinique vient le temps des explorations de première intention : examens biologiques initiaux (NFS, VS, CRP, TP, TCA, ionogramme sanguin, créatinine, urée, CPK, LDH, ASAT, ALAT, PAL, électrophorèse des protéines sériques, facteurs anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, ferritinémie, TSH, protéinurie, culot urinaire), microbiologiques (hémoculture à 3 reprises avant antibiothérapie, ECBU, IDR à la tuberculine) et morphologiques (radiographie pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne) restant toujours orientés par le moindre indice décelé pendant l'enquête.

La synthèse de cette étape clinique et d'explorations complémentaires de première intention peut révéler ou non un point d'appel diagnostique orientant crucialement la suite des investigations.

I.5.2. Les examens complémentaires en deuxième intention

Après une étape clinique complète et d'investigations de première intention, il est important de réaliser des examens complémentaires pertinents. Un point d'appel objectivé lors de l'étape clinique et des examens de première intention dirige les investigations complémentaires. En l'absence de point d'appel il est crucial de hiérarchiser les examens ultérieurs, même si aucun consensus ne soit validé actuellement pour ces examens. On peut proposer une approche étape par étape ou une approche globale.

Approche étape par étape :

Cette approche consiste en première intention à réaliser des examens d'abord non invasifs de manière systématique puis des investigations par la suite un peu plus invasives. On peut compléter les examens biologiques non réalisés auparavant notamment sur le plan infectieux par d'autres sérologies selon l'épidémiologie et sur le plan immunologique par la recherche d'ANCA, de cryoglobulinémie ou encore d'anomalie du complément (C3, C4, CH50, C1 inhibiteur). Puis de façon systématique réaliser une échographie cardiaque transthoracique, un doppler veineux des membres inférieurs et un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP). En présence d'anomalie à l'hémogramme on peut proposer un myélogramme et si le sujet à un âge supérieur à 55 ans une biopsie de l'artère temporale (BAT).

En deuxième intention, les examens scintigraphiques sont indiqués permettant de détecter un site tissulaire potentiellement à biopsier. L'examen de choix est la scintigraphie au 18-fluorodésoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM). La biopsie ostéo-médullaire (BOM) peut être proposée aussi en deuxième intention s'il existe des anomalies hématologiques. Ensuite viennent les endoscopies digestives avec biopsies systématiques.

En troisième intention, les examens sont réalisés selon le terrain et les points d'appels cliniques qui existent, mêlant examens moins invasifs iconographiques ou fonctionnels comme l'électromyogramme, l'échographie cardiaque trans-œsophagienne, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'uroscanner et des examens plus invasifs comme la ponction lombaire, les endoscopies puis les biopsies notamment hépatiques, musculaires, cutanées voire la lapatomie diagnostique. A cette étape, il faut toujours revenir à l'examen clinique initial afin de trouver un point d'appel pertinent et de choisir l'examen le plus pertinent.

Dans cette approche étape par étape la pertinence des investigations en termes de sérologies virales et bactériennes est faible s'il n'y a pas de point d'appel clinico-biologique. Le scanner a une rentabilité diagnostique moindre que la TEP-TDM surtout à la phase débutante de la maladie. La BAT garde sa place dans cette approche avec une l'incidence de l'artérite à cellules géantes qui augmente avec l'âge et qui varie de 1% à 10% parmi les patients qui présentent une FOU (8) (16). La BOM est utile dans cette approche notamment s'il existe des anomalies hématologiques, elle semble plus rentable s'il existe des anomalies hypermétaboliques osseuses à la TEP-TDM (20).

Approche globale :

Il s'agit d'une approche visant à limiter les nombres d'examens complémentaires et de réaliser précocement une scintigraphie du corps entier pour détecter un site tissulaire d'intérêt intéressant à biopsier au plan diagnostique. La TEP-TDM est l'examen le plus intéressant en ce sens actuellement comparé à la scintigraphie au gallium-67 (28) et à la scintigraphie aux leucocytes marqués (29). Elle permet de détecter des causes néoplasiques, infectieuses et inflammatoires. Sa rentabilité diagnostique pour le diagnostic de FOU varie de 16% à 72% selon les séries (4) (16) (22) (30) (31) (32) (33). Mais cela reste un examen coûteux et non accessible dans tous les centres.

I.5.3. Les traitements d'épreuve

Si la FOU est persistante et que le patient reste peu symptomatique, on peut proposer des anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (8) (16) (30). Si la fièvre persiste sans diagnostic et que le patient s'altère, on peut proposer un traitement en fonction du terrain et de la suspicion de maladie sous-jacente (27). Les antituberculeux ont une place chez les sujets à risque (patients âgés, pays d'endémie). L'utilisation d'antibiotiques est utile en cas de présomption d'endocardite à hémocultures négatives. La prescription de tétracyclines pendant 3 semaines est licite en cas de présomption d'infection à germe intracellulaire. La corticothérapie systémique est à considérer dans les SIN et chez les sujets de plus de 60

ans. Une corticosensibilité peut orienter vers les vascularites et en particulier l'artérite à cellules géantes, vers la MSA et vers les granulomatoses non infectieuses. L'Anakinra est utile en cas de suspicion de maladie auto-inflammatoire.

I.6. Objectif de l'étude

Actuellement il n'existe pas de données claires sur les investigations post TEP-TDM faites dans le cadre d'une approche globale et notamment pas de données sur les faux positifs de la TEP-TDM prescrite pour une FUO, une FI, un SIN. L'objectif de notre étude est de comparer le nombre et la pertinence des examens paracliniques réalisés après la TEP-TDM entre le groupe des faux positifs (FxP) et vrais positifs (VP) chez des patients avec FUO, FI et SIN, sans indice diagnostique, explorés par une TEP-TDM (OD+) faite précocement et montrant une hyperfixation métabolique considérée comme pathologique.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1. Design de l'étude :

Population cible

La population cible comprenait les patients qui avaient une orientation diagnostique positive (OD+) grâce à la TEP-TDM. Elle est issue d'une série prospective multicentrique incluant 29 patients TEP-TDM (OD+) de mai 2008 à décembre 2013 issue du protocole « PHRC FUO-TEP » et d'une série rétrospective du CHU de Limoges de 19 patients inclus de février 2011 à décembre 2017.

Série issue de FUO-TEP

Les données prospectives sont issues du PHRC FUO-TEP. Il s'agissait d'une étude prospective comparative ouverte multicentrique nationale qui étudiait l'intérêt de la réalisation précoce de la TEP-TDM dans la stratégie diagnostique des FUO, FI et SIN chez l'adulte immunocompétent de plus de 18 ans. Cette étude a été menée de mai 2008 à décembre 2013. Les centres investigateurs étaient l'hôpital Dupuytren du CHU de Limoges, l'hôpital Sud du CHU de Rennes, l'hôpital Claude HURIEZ du CHU de Lille, l'hôpital Nord du CHU d'Amiens, l'hôpital Purpan du CHU de Toulouse, l'AP-HP CHU de La Pitié Salpêtrière, l'AP-HP CHU de Bichat et le CHU de Caen. Les patients inclus dans notre étude étaient ceux qui présentaient une TEP-TDM (OD+) soit 29 malades.

Série issue du recueil rétrospectif du CHU de Limoges

Les données rétrospectives sont issues d'un recueil de patients du CHU de Limoges de février 2011 à décembre 2017 via le logiciel Crossway[®]. Les patients immunocompétents de cette période qui présentaient une FUO, une FI ou un SIN pour qui une TEP-TDM (OD+) était réalisée dans la stratégie diagnostique ont été recueillis. Les patients inclus étaient ceux qui présentaient une TEP-TDM (OD+) soit 19 malades sur les 39 patients qui ont eu cet examen dans ce contexte.

Parmi ces 19 patients, 8 patients ont été étudiés de manière rétrospective avant décembre 2013 (soit avant la fin du protocole FUO-TEP). Parmi ces 8 patients, le protocole n'avait pas été proposé pour 6 patients, un patient avait initialement été inclus dans le protocole et fut classé vrai négatif après la TEP-TDM faite sous corticothérapie, une nouvelle TEP-TDM faite 1 an plus tard après sevrage de corticoïdes montrait une hyperfixation métabolique

pathologique motivant son analyse dans notre étude et une patiente mineure âgée de 17 ans avait été écarté du PHRC. Les autres 11 patients ont été inclus de janvier 2013 à décembre 2017 suivant les mêmes critères que ceux de FUO-TEP sauf pour 2 patients mineurs.

II.2. Déroulement de l'étude FUO-TEP

Visite de screening (préinclusion/inclusion),

- Interrogatoire,
- Examen clinique,
- Examens biologiques classiques initiaux de FUO, FI et SIN (NFS, VS, CRP, glycémie, ionogramme sanguin, créatinine, calcémie, bilan hépatique, électrophorèse des protéines, LDH, CPK, TCA, TP, IDR tuberculine, ECBU ou BU, hémocultures, sérologie VIH, FR, AAN, ANCA),
- Vérification de l'absence d'orientation clinique ou biologique (auquel cas patient non inclus et mise en place d'investigations orientées)

1^{ère} étape, hospitalisation courte chez tous les patients inclus

- Vérification température
- Examens biologiques, sérologiques, morphologiques
- Exclusion des patients avec une orientation diagnostique à cette étape

2^{ème} étape, réalisation concomitante de la TEP-TDM et du TDM TAP et/ou de scintigraphie au gallium en fonction des centres

- Réalisée en l'absence de point d'appel à l'étape précédente,
- Chaque examen était réalisé en aveugle, le radiologue et le médecin nucléariste n'étant pas informé des résultats de l'examen qu'il n'a pas effectué
- Evaluation des résultats de la TEP-TDM ou du TDM TAP et scintigraphie au gallium selon le critère d'évaluation principale c'est-à-dire si contributif ou non pour le diagnostic final.

3^{ème} étape, étape invasive

- pratique de biopsies et d'endoscopies orientées ou non en fonction de l'existence de piste diagnostique selon l'étape précédente

Critère d'évaluation principale

- proportion de patient chez qui une orientation étiologique de la F.U.O., FI ou SIN était réalisée

II.3. Population étudiée

Les patients inclus dans cette étude répondaient soit

- aux critères de F.U.O c'est-à-dire ayant une température supérieure à 38,3 °C prolongée depuis au moins 3 semaines sans diagnostic après 3 jours d'hospitalisation.
- soit aux critères de fièvre prolongée intermittente, sous groupe des F.U.O caractérisés par fièvre répondant aux critères de F.U.O avec des intervalles libres entre les accès, apparente rémission entre les crises et au moins 3 accès fébriles.
- soit aux critères de syndrome inflammatoires sans signes cliniques d'orientation définis par un syndrome inflammatoire biologique franc, VS \geq 50 mm à la 1^{ère} heure et élévation d'au moins un autre paramètre inflammatoire (haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène, C-réactive protéine), une évolution depuis plus de 3 semaines, un interrogatoire et un examen clinique n'apportant aucun signe d'orientation diagnostique et une négativité du bilan réalisé en trois jours d'hospitalisation ou négativité du pré-requis d'examen complémentaires fait dans les 15 derniers jours.

Les patients présentant les critères suivant étaient exclus de l'étude :

- patients immunodéprimés,
- patients présentant d'autres formes de F.U.O que la forme classique (VIH, neutropéniques, F.U.O nosocomiales).

II.4. Critère de jugement : l'orientation diagnostique de la TEP-TDM

TEP-TDM à orientation diagnostique négative :

Il s'agit des patients chez qui l'examen ne révélait pas d'anomalie, c'est-à-dire aucune hyperfixation métabolique significative. L'examen était alors considéré comme normal.

TEP-TDM à orientation diagnostique positive :

Il s'agit des patients chez qui l'examen révélait une anomalie, c'est à dire une hyperfixation métabolique significative. L'examen était alors considéré comme anormal.

Faux positif de la TEP-TDM :

Un résultat anormal de la TEP-TDM était considéré faux positif quand l'anomalie à l'examen décelée n'était pas liée à la maladie en cause ou n'avait pas permis de conduire au diagnostic, c'est-à-dire une TEP-TDM à orientation diagnostique positive non concordante avec le diagnostic ou pour qui aucun diagnostic n'a été porté. La TEP-TDM était considérée alors comme non contributive avec le diagnostic.

Vrai positif de la TEP-TDM :

Un résultat anormal de la TEP-TDM était considéré vrai positif quand l'anomalie à l'examen concerne un organe ou un tissu où la cause des symptômes était retrouvée par d'autres techniques diagnostiques conventionnelles, c'est-à-dire ayant une orientation diagnostique positive grâce la TEP-TDM concordante avec le diagnostic. La TEP-TDM était considérée alors comme contributive pour le diagnostic.

II.5. Notre étude

La population cible :

Les patients avec une FUO, une FI ou un SIN explorés par une TEP-TDM étaient issus d'une part du protocole FUO-TEP comprenant 103 patients dont 29 TEP-TDM (OD+) et d'autre part, de 19 patients hors protocole, analysés rétrospectivement de février 2011 à décembre 2017 dans le même contexte.

Objectifs :

Chez les patients avec une orientation diagnostique positive à la TEP-TDM (OD+), nous avons comparé les patients FxP et les patients VP sur leurs caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que sur le nombre, les types et la pertinence des investigations réalisés après la TEP- TDM.

L'objectif principal de notre étude est de comparer la pertinence des examens paracliniques réalisés après la TEP-TDM entre le groupe de FxP et de VP chez des patients avec FUO, FI et SIN, sans indice diagnostique, explorés par une TEP- TDM faite précocement.

II.6. Schéma de l'étude

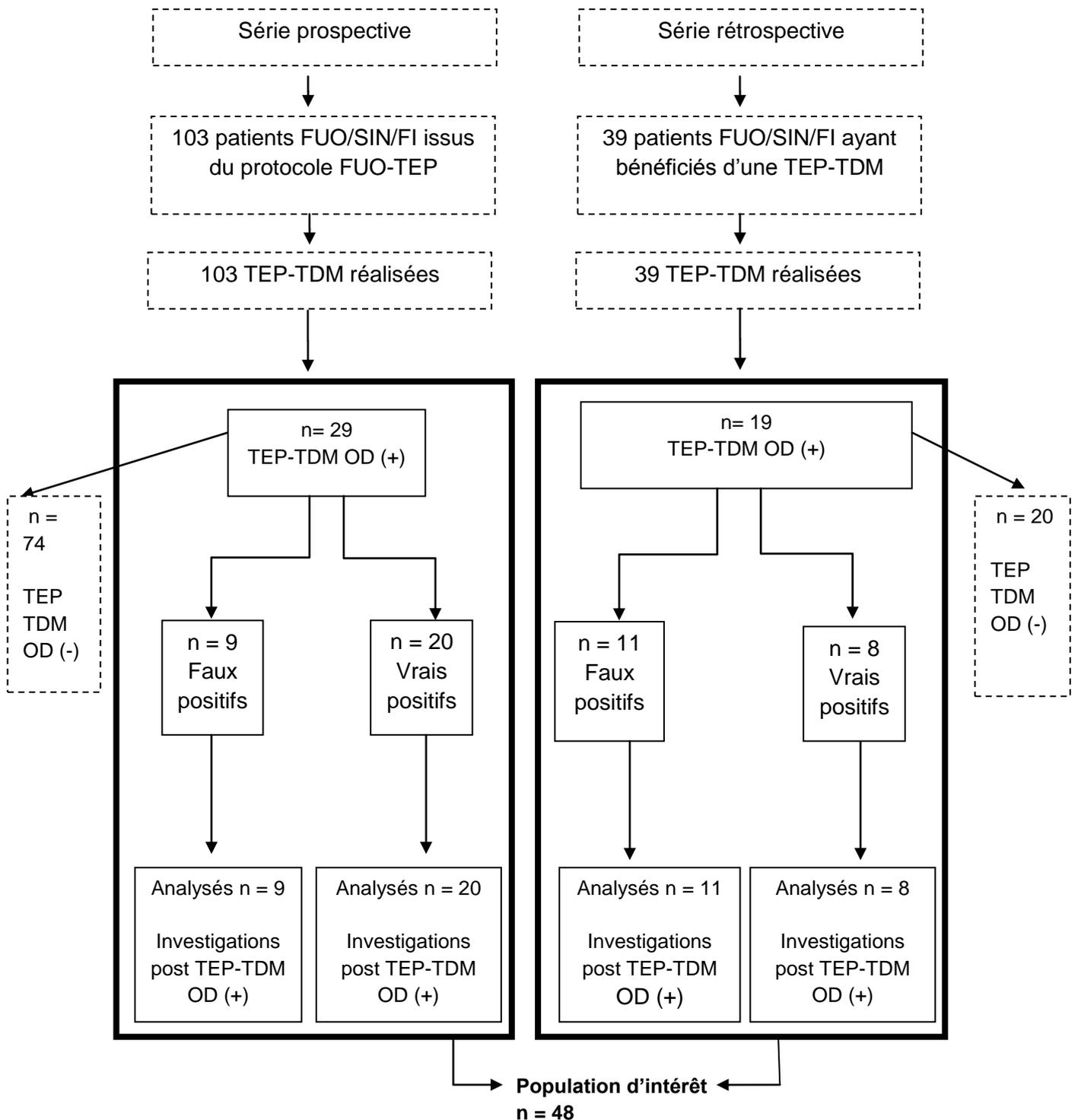


Figure 1

TEP-TDM OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM; TEP-TDM OD (-) : orientation diagnostique négative à la TEP-TDM; FUO : Fièvre d'origine indéterminée « Fever of Unknown Origin » ; SIN : syndrome inflammatoire nu ; FI : fièvre intermittente

II.7. Analyse statistique

Les données ont été recueillies sur le logiciel Microsoft® Excel® 2007. Il a été réalisé une analyse descriptive et comparative de la base de données. La base comprenait les données prospectives du protocole PHRC FUO-TEP et des données recueillis rétrospectivement au CHU de Limoges via Crossway®.

La population cible était constituée des patients explorés pour une FUO, une FI, un SIN pour laquelle une TEP-TDM a été réalisée précocement dans l'approche diagnostique. Nous avons cherché à déterminer quelles étaient les caractéristiques des patients FxP et VP afin d'évaluer la différence en terme de nombre d'investigations après la réalisation de cette TEP-TDM.

Toutes les analyses ont été conduites avec le logiciel Statview®. Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm EC et les variables qualitatives en pourcentages et fréquences. Le test de Pearson's χ^2 ou le test de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives entre les groupes de patients FUO, FI et SIN ou entre les FxP et le VP.

Les comparaisons des moyennes des variables continues suivant une loi normale ont été réalisées avec le test de Student. Le test de Mann-Whitney ou le test de Kruskal Wallis ont été utilisés pour les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale. Le seuil de significativité du p était <0.05 . Les résultats avec $p < 0,05$ étaient considérés comme statistiquement significatifs.

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques de la population :

La population cible comprenait 29 patients inclus prospectivement qui avaient une (OD+) grâce à la TEP-TDM parmi les 103 patients issus du le protocole FUO-TEP et 19 patients TEP-TDM (OD+) inclus rétrospectivement du CHU de Limoges de février 2011 à décembre 2017 soit 48 patients au total TEP-TDM (OD+) inclus.

Vingt-huit patients étaient identifiés comme vrais positifs et 20 patients étaient considérés comme faux positifs (Figure 1).

Au sein des 48 patients il y avait 28 FUO (58,3%), 15 SIN (31,2%) et 5 FI (10,4%). L'âge moyen était de $65,4 \pm 19,7$ ans, le sex-ratio était à prédominance masculine (28 hommes et 20 femmes) Tableau 1. La température maximale moyenne était de $39,4 \pm 0,7$ °C, la durée de fièvre moyenne était de $16,3 \pm 43,8$ mois.

Les signes cliniques les plus fréquents étaient arthralgies (62,5%), frissons (61,6%), sueurs (55,3%), myalgies (43,7%) Il y avait significativement plus de signes pulmonaires chez les FxP que les VP (40% contre 10,7%, $p=0,0422$). La durée de la fièvre était significativement plus courte chez les FxP ($3,0 \pm 2,3$ contre $23,9 \pm 54,1$ mois $p=0,0344$). Le taux de CRP moyen était de $111,9 \pm 76,6$ mg/l pour les FxP et de $123,7 \pm 76,8$ mg/l chez les VP tout comme la ferritine $903,9 \pm 1504,7$ mg/l contre $573,7 \pm 496,6$ mg/l. Les enzymes hépatiques (TGP) étaient plus élevées $38,8 \pm 29,4$ UI/l contre $27,0 \pm 15,6$ UI/l chez les FxP ainsi que les gamma GT $100,0 \pm 79,8$ contre $85,2 \pm 87,2$ UI. L'ECA était plus haute $52,4 \pm 26,8$ UI/l contre $33,8 \pm 17,1$ UI/l chez les patients FxP. L'utilisation de corticoïdes était de 10% dans le groupe faux positifs et de 17,2% chez les vrais positifs. Un résumé des caractéristiques des patients est fourni dans le Tableau 1 et le Tableau 2.

III.2. Caractéristiques de la population prospective (FUO-TEP) et de la population rétrospective

La population cible est issue d'une série prospective multicentrique nationale incluant 29 patients TEP-TDM (OD+) de mai 2008 à février 2013 issue du protocole FUO-TEP et d'une

série rétrospective sur le CHU de Limoges de 19 patients inclus de février 2011 à décembre 2017.

Il n'y avait pas de différence significative en terme de répartition des FxP et VP entre la série prospective et rétrospective. Il n'y avait pas de différence significative entre la série prospective et rétrospective en terme de sexe, d'utilisation de corticoïdes, de niveau de température, de durée de la fièvre, de signes cliniques, d'IMC, de paramètres biologiques.

Les patients de la série prospective étaient plus âgés pour en moyenne $74,80 \pm 11,36$ ans contre $51,00 \pm 21,22$ ans ($p=0,0450$). Par ailleurs, les patients inclus rétrospectivement présentaient pour 94,7% d'entre eux de la fièvre contre 65,5% des patients inclus prospectivement ($p=0,0055$).

Il existait une différence significative entre la série prospective et rétrospective en terme de répartition de la présentation clinique FUO, FI, SIN. Il y avait dans la série prospective 3 FI versus 2 dans celle rétrospective, 12 FUO dans la série prospective versus 16 dans celle rétrospective, 14 SIN dans la série prospective versus une dans celle rétrospective. ($p=0,0055$).

En terme de nombre d'investigation post TEP-TDM (OD+), il y avait plus d'investigations totales dans la série rétrospective $3,68 \pm 2,92$ par patient par rapport à la série prospective $1,96 \pm 2,31$ par patient ($p=0,0295$). Il y avait plus de sérologies infectieuses dans la série rétrospective par patient que dans la série prospective ($0,316 \pm 0,582$ contre $0,03 \pm 0,19$, $p=0,0190$). Il y avait plus d'imageries morphologiques dans la série rétrospective que la prospective ($1,53 \pm 1,93$ contre $0,45 \pm 0,74$ par patient, $p=0,0088$). Notamment pour les scanners ($0,53 \pm 0,96$ contre $0,10 \pm 0,31$ par patient, $p=0,0088$) et les IRM ($0,26 \pm 0,56$ contre $0,03 \pm 0,19$ par patient, $p=0,0473$).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Variables	moyenne ± EC ou n (%)			
	Total des OD (+) n = 48	Faux positif n = 20	Vrai positif n = 28	P-value
Sexe féminin	20 (41,6)	6 (30,0)	14 (50,0)	ns
Sexe masculin	28 (58,3)	14 (70,0)	14 (50,0)	ns
Age (ans)	65,4 ± 19,7	62,2 ± 20,2	67,6 ± 19,4	ns
Groupes				ns
FUO	28 (58,3)	14 (70,0)	14 (50,0)	
SIN	15 (31,2)	4 (20,0)	11 (39,3)	
FI	5 (10,4)	2 (10,5)	3 (10,3)	
Utilisation corticoïdes	7 (14,6)	2 (10,0)	5 (17,9)	ns
Température (°C)	39,4 ± 0,7	39,4 ± 0,7	39,3 ± 0,7	ns
Durée fièvre (mois)	16,3 ± 43,8	3,0 ± 2,3	23,9 ± 54,1	0,0344
Frissons	24 (61,6)	10 (71,4)	14 (56,0)	ns
Sueurs	21 (55,3)	7 (58,3)	14 (53,8)	ns
Arthralgies	25 (62,5)	11 (73,3)	14 (56,0)	ns
Arthrites	7 (20,0)	3 (25,0)	4 (17,4)	ns
Céphalées	9 (25,0)	5 (38,5)	4 (17,4)	ns
Myalgies	14 (43,7)	5 (50,0)	9 (40,9)	ns
Diarrhées	4 (9,3)	2 (10,5)	2 (8,3)	ns
Constipation	3 (6,8)	1 (5,3)	2 (8,0)	ns
Hépatomégalie	2 (5,6)	2 (13,3)	0 (0,0)	ns
Signes pulmonaires	11 (22,9)	8 (40,0)	3 (10,7)	0,0422
Signes dermatologiques	13 (28,9)	6 (33,3)	7 (25,9)	ns
Adénopathies	7 (17,5)	5 (31,2)	2 (8,3)	ns
IMC (Kg/m ²)	25,4 ± 4,0	26,6 ± 3,4	24,6 ± 4,3	ns

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM ; FUO : Fièvre d'origine indéterminée « Fever of Unknown Origin » ; SIN : syndrome inflammatoire nu ; FI : fièvre intermittente ; IMC : indice de masse corporelle.

Tableau 2 : Suite des caractéristiques de la population

Variables	moyenne ± EC			P-value
	Total des OD (+) n = 48	Faux positif n = 20	Vrai positif n = 28	
Globules blancs (G/L)	9,2 ± 4,6	9,6 ± 4,6	8,9 ± 3,4	ns
Hémoglobine (g/dl)	11,0 ± 1,7	10,9 ± 1,7	11,1 ± 1,8	ns
Plaquettes (G/L)	348,1 ± 178,1	290,3 ± 199,3	38942 ± 151,8	ns
VS (mm/1^{er} H)	85,9 ± 34,6	76,1 ± 33,1	95,1 ± 34,8	ns
CRP (mg/L)	118,9 ± 76,8	111,9 ± 76,6	123,7 ± 76,8	ns
Ferritine (mg/L)	710,7 ± 1036,6	903,9 ± 1504,7	573,7 ± 496,6	ns
TGO (UI/l)	26,9 ± 12,6	29,4 ± 16,1	25,3 ± 9,6	ns
TGP (UI/l)	31,8 ± 22,7	38,8 ± 29,4	27,0 ± 15,6	ns
PAL (UI/l)	141,4 ± 116,7	134,1 ± 97,4	146,5 ± 130,1	ns
Gamma GT (UI/l)	91,1 ± 83,7	100,0 ± 79,8	85,2 ± 87,2	ns
LDH (UI/l)	291,9 ± 139,1	315,3 ± 139,8	274,3 ± 139,0	ns
Calcémie (mmol/l)	2,30 ± 0,1	2,30 ± 0,1	2,31 ± 0,1	ns
Albumine (g/L)	31,5 ± 6,0	31,4 ± 4,2	31,6 ± 7,1	ns
ECA (UI/l)	40,0 ± 22,2	52,4 ± 26,8	33,8 ± 17,1	ns

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : C réactive protéine ; TGO TGP : transaminases ; PAL : phosphatases alcalines ; LDH : lactate déshydrogénase ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine.

III.3. Diagnostic :

Parmi les 48 patients associant 28 FUO, 15 SIN et 5 FI avec une TEP-TDM (OD+), le diagnostic a été porté chez 37 patients (77,1 %), 28 pour lesquels l'examen était contributif (VP) et 9 patients pour qui le diagnostic a été posé par d'autres investigations.

La majorité des diagnostics étaient des maladies inflammatoires non infectieuses (n=17 ; 35,4%) suivi des infections (n=8 ; 16,6%) puis causes diverses (n=7 ; 14,6%) et des néoplasies (n=5 ; 10,4%). Il y avait (n=11 ; 22,9%) patients sans diagnostics. Il y avait une différence significative en terme de ces catégories diagnostics entre les FxP et les VP ($p=0.0003$) avec notamment moins de causes MINI chez les FxP 15% contre 50% chez les VP (Tableau 3).

Au sein des étiologies inflammatoires ont distinguait sur les 17 patients, 9 vascularites, 4 rhumatismes inflammatoires, 3 MSA et une sarcoïdose. Les causes inflammatoires étaient plus fréquentes dans le groupe vrai positif avec principalement des patients qui présentaient un SIN (9 patients) contre 5 pour les patients avec une FUO et aucun chez les patients avec une FI.

Les causes néoplasiques n'étaient objectivées que chez les FUO et majoritairement dans le groupe VP, cela représentait 5 patients au total avec 3 lymphomes, une myélodysplasie et une hypoplasie médullaire idiopathique

La fréquence des étiologies infectieuses est équilibrée entre les FxP et les VP autour de 16%, ce type de catégorie diagnostique prédominait chez les patients atteints de FUO.

Les causes diverses représentaient 14,6% des diagnostics, plus fréquentes chez les VP (17,2%) que chez les FxP (10,0%), elles étaient plus fréquentes dans la catégorie de patients atteint de FI et de FUO (Tableau 4). Les causes diverses étaient représentées par 2 FUO qui s'avéraient être une fistule diverticulaire et une panniculite mésentérique primitive et par 3 FI qui étaient une panniculite mésentérique primitive, une oligoarthrite des poignets-cheville-genoux non typée et une maladie d'Erdheim-Chester.

Les 9 patients faux positifs pour qui un diagnostic a été posé avaient pour 8 d'entre eux une FUO, le 9ème avait une FI :

Celui qui présentait une FI était un homme de 69 ans, qui présentait une MSA. La TEP-TDM montrait des foyers hypermétaboliques sus et sous diaphragmatiques et médullaire. Il a bénéficié avant le diagnostic posé dans les suites des examens d'endoscopies digestives haute et basse, d'endoscopie bronchique, d'une BAT, d'une angiotomodensitométrie des membres inférieurs, d'un myélogramme, d'une biopsie cutanée, d'une biopsie pulmonaire, d'une biopsie ganglionnaire, d'une ponction biopsie hépatique. Le délai entre la TEP-TDM et ces investigations était de 6 mois au maximum pour les endoscopies digestives, toutes les autres investigations ont été faites dans le mois ou les 2 mois suivant la TEP-TDM.

Parmi les 8 FxP qui avaient une FUO pour qui un diagnostic a été posé :

Deux patients avaient une MSA. Il s'agissait pour le premier d'un homme de 50 ans. Il avait pour diagnostic une MSA. La TEP-TDM montrait un hypermétabolisme sus diaphragmatique. Il a bénéficié d'une biopsie ganglionnaire faite 19 jours après la TEP-TDM avant que le diagnostic final ne soit posé.

La seconde patiente avait 63 ans. La TEP-TDM montrait un hypermétabolisme sus et sous diaphragmatique. Elle a bénéficié avant que le diagnostic ne soit retenu, de 7 explorations dans le mois suivant la TEP-TDM avec, une échographie cardiaque trans-œsophagienne, 2 IRM, un myélogramme, une biopsie cutanée, une BOM et une biopsie ganglionnaire.

Un homme de 77 ans avait présenté une infection intracellulaire non documentée d'évolution favorable sous doxycycline. Avant que le diagnostic ne soit posé il a bénéficié 1 mois après la TEP-TDM d'une biopsie ganglionnaire sous coelioscopie du fait d'un hypermétabolisme sous diaphragmatique.

Un patient de 52 ans avait contracté une bartonellose d'évolution favorable sous macrolides. La TEP-TDM montrait un hypermétabolisme médiastinale, pulmonaire para-hilaire et sous diaphragmatique ayant motivé une BOM et une médiastinoscopie dans la semaine suivant l'examen.

Un homme de 56 ans avait pour diagnostic une appendicite perforée abcédée. La TEP-TDM montrait un foyer hypermétabolique abdominal, sous hépatique et du flanc gauche. Un scanner abdomino-pelvien puis une coelioscopie exploratrice ont été effectués dans la semaine suivant la TEP-TDM permettant le diagnostic.

Une hypoplasie médullaire idiopathique a été diagnostiquée chez un patient de 55ans. Il a bénéficié, avant son diagnostic successivement d'un myélogramme, d'une BOM puis d'une IRM médullaire dans les 10 jours suivant la TEP-TDM qui montrait un hypermétabolisme ganglionnaire axillaire et sous diaphragmatique.

Un enfant de 11 ans présentait une maladie auto-inflammatoire d'évolution favorable sous Anakinra. La TEP-TDM montrait un foyer hypermétabolique de l'extrémité distale du fémur. Dans les 12 jours suivant l'examen il a bénéficié d'un panoramique dentaire, d'un scanner, d'une IRM, d'un myélogramme et d'une biopsie cutanée.

Enfin le dernier patient de 71 ans avait également pour diagnostic une maladie auto-inflammatoire contrôlée par la suite par Anakinra. Il a bénéficié après la TEP-TDM qui montrait un syndrome de masse médiastinal rétro sternal hypermétabolique de 13cm³, d'un scanner cervico-thoraco-abdominal, d'une exérèse de la masse par thoracotomie, d'une BOM, d'une biopsie ganglionnaire sus claviculaire, d'un doppler artériel cervical, d'une BAT et d'une endoscopie digestive basse.

Patients sans diagnostics :

Concernant les 11 patients sans diagnostic final, 6 présentaient une FUO, 4 un SIN et 1 une FI. Sept patients ont évolué favorablement (3 FUO, 3 SIN et 1 FI) après 6 mois de suivi avec disparition de la fièvre et/ou du syndrome inflammatoire, cela spontanément pour tous sauf pour un patient qui présentait un SIN traité par colchicine. Un patient présente toujours un SIN au 6^{ème} mois bien toléré, un patient perdant significativement du poids a bénéficié d'une corticothérapie d'épreuve sur une FUO persistance à 6 mois. Le dernier patient sans diagnostic final qui présentait une FUO est perdu de vue.

Groupes étiologiques en fonction de la présentation clinique :

Concernant les groupes étiologiques en fonction de la présentation clinique par FUO, SIN, FI. Dans la présentation clinique sous mode de SIN il y a une différence significative ($p=0,0070$) en terme de sous groupe étiologique MINI, infections, néoplasies, divers et sans diagnostique entre les FxP et les VP avec notamment une fréquence plus importante de MINI de 50% chez les VP contre 15% chez les FxP (Tableau 4).

Toujours sous cette forme de présentation clinique il y a une différence significative ($p=0,0191$) en terme d'étiologie entre les FxP et les VP dans la sous catégorie diagnostique MINI. En effet il n'y a que des vascularites et des rhumatismes inflammatoire chez les FxP, respectivement 5 et 4 contre aucun chez les VP.

Tableau 3 : Groupes étiologiques de l'ensemble de la population

Groupes étiologiques	n (%)		
	Total des OD (+) n=48	Faux positif n=20	Vrai positif n=28
MINI	17 (35,4)	3 (15,0)	14 (50,0)
Infections	8 (16,6)	3 (15,0)	5 (17,9)
Néoplasies	5 (10,4)	1 (5,0)	4 (14,3)
Divers	7 (14,6)	2 (10,0)	5 (17,9)
Sans diagnostic	11 (22,9)	11 (55,0)	0 (0,0)
Total	48 (100,0)	20 (41,7)	28 (58,3)

MINI : maladies inflammatoires non infectieuses

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM

Tableau 4 : Groupes étiologiques en rapport avec la présentation clinique

Groupes étiologiques	n (%)					
	FUO n = 28		SIN n = 15		FI n = 5	
	Faux positif n = 14	Vrai positif n = 14	Faux positif n = 4	Vrai positif n = 11	Faux positif n = 2	Vrai positif n = 3
MINI	2 (14,2)	5 (35,7)	0 (0,0)	9 (81,8)	1 (50,0)	0 (0,0)
Infections	3 (21,4)	3 (21,4)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (33,3)
Néoplasies	1 (7,1)	4 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Divers	2 (14,2)	2 (14,2)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	2 (66,7)
Sans diagnostic	6 (42,8)	0 (0,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Total	14 (100,0)	14 (100,0)	4 (100,0)	11 (100,0)	2 (100,0)	3 (100,0)

FUO : Fièvre d'origine indéterminée « Fever of Unknown Origin » ; SIN : syndrome inflammatoire nu ;
 FI : fièvre intermittente ; MINI : maladies inflammatoires non infectieuses ;

III.4. Investigations post TEP-TDM

Dans cette partie nous avons analysé le nombre d'examens complémentaires réalisés après la TEP-TDM chez ces 48 patients (tableau 5) et nous avons détaillé quelques parcours de patients en fonction des investigations réalisées.

On notait significativement un plus grand nombre d'examens complémentaires chez les patients FxP ($4,10 \pm 3,13$ Versus $1,61 \pm 1,41$ par patient $p=0,0010$) (Tableau 5).

III.4.1. Scanner

Il y avait significativement plus de scanner réalisés chez FxP ($0,55 \pm 1,70$ Versus $0,07 \pm 0,26$ par patient $p=0,0139$).

Un patient qui présentait un SIN a bénéficié d'un scanner des sinus avec biopsie qui retrouvait un granulome. Un autre qui présentait aussi un SIN dont la TEP-TDM montrait une hyperfixation péri-prothétique de hanche a eu un scanner de hanche ne permettant pas d'avancer sur le diagnostic même après 6 mois de suivi. Un patient qui avait une FI, avec à la TEP-TDM des foyers ganglionnaires hypermétaboliques sous diaphragmatiques a eu un angioscanner qui s'est avéré normal, non contributif pour le diagnostic qui était finalement une MSA.

III.4.2. Endoscopies

Parmi les 48 patients de l'étude, on dénombre 17 endoscopies digestives totales (8 hautes et 9 basses) effectuées chez 9 patients. Le nombre d'endoscopies tous types confondus était plus important chez les FxP ($0,80 \pm 1,15$ contre $0,11 \pm 0,42$ par patients $p=0,0052$). Parmi ces endoscopies, on notait plus fréquemment des endoscopies digestives hautes et basses chez les FxP ($0,70 \pm 0,98$ contre $0,11 \pm 0,42$ par patient $p=0,0062$). Cette différence est confirmée en analysant séparément les endoscopies digestives basses ($0,35 \pm 0,49$ contre $0,07 \pm 0,26$ par patients $p=0,0142$) et les endoscopies digestives hautes ($0,35 \pm 0,49$ Versus $0,03 \pm 0,19$ par patient $p=0,0033$).

Parmi les 17 endoscopies digestives totales seulement 4 (23,5%) étaient faites sur la présence d'un hypermétabolisme digestif et 13 (76,5%) étaient faites à l'aveugle. Une endoscopie basse a contribué au

diagnostic dans le groupe vrai positif chez un patient qui présentait une TEP-TDM avec une hyperfixation colique. L'examen révélait une diverticulite colique fistulisée qui a motivé un traitement par colectomie gauche. Toutes les autres endoscopies digestives n'ont pas contribué au diagnostic.

Dans le groupe des VP qui ont eu une endoscopie (n=2 patients), toutes les indications d'endoscopies étaient basées sur une TEP-TDM (OD+) avec un hypermétabolisme digestif corrélée à un bilan biologique en faveur d'une anémie ferriprive.

Dans le groupe des FxP qui ont eu une endoscopie (n=7 patients) les indications étaient basées sur une TEP-TDM (OD+) avec un hypermétabolisme digestif pour 2 patients corrélée à un bilan biologique faveur d'une anémie dont une d'allure ferriprive.

Pour les 5 autres patients FxP, la TEP-TDM (OD+) ne montrait pas de fixation digestive haute ni basse. L'indication des endoscopies était : la recherche de maladie de Whipple pour 2 patients, une recherche de granulomatose digestive pour un patient, une anémie ferriprive dans un contexte de tumeur digestive ancienne pour un autre patient et pour le dernier une anémie ferriprive.

Tous les patients (n= 9) ayant bénéficié d'endoscopie post TEP-TDM parmi les vrais positifs et les faux positifs avaient une anémie.

III.4.3. Biopsies

En ce qui concerne le nombre de biopsies tous type confondus, il y a une tendance à plus biopsier ($1,40 \pm 1,63$ contre $0,79 \pm 1,03$ par patient; $p=ns$) dans le groupe des FxP.

Il y significativement plus de biopsies cutanées ($0,15 \pm 0,36$ contre $0,00$ par patient; $p=0,0347$) dans le groupe des FxP et plus de BOM ($0,35 \pm 0,41$ contre $0,11 \pm 0,31$ par patient $p=0,0419$).

Parmi ces biopsies, 1 patient FxP atteint de FI a bénéficié d'une coelioscopie pour des adénopathies rétro-péritonéales latéro-aortique hypermétaboliques au TEP-TDM. Ces dernières étaient considérées comme réactionnelles. Le diagnostic final était celui d'une infection probablement intracellulaire non documentée d'évolution tout à fait favorable cliniquement sous doxycycline avec une disparition des adénopathies hypermétaboliques lors d'un contrôle par une TEP-TDM faite 1 an après la première.

Un autre patient FxP qui présentait une FI a bénéficié de biopsies ganglionnaires par médiastinoscopie pour des adénopathies médiastinales hypermétaboliques à la TEP-TDM. L'analyse histologique n'a pas permis de conclure à un diagnostic. L'évolution clinique a été favorable au suivi à 6 et 9 mois sans qu'aucun diagnostic n'ait pu être posé.

Un autre patient FxP avec une FI qui présentait une cytolysé hépatique et pour qui la TEP-TDM montrait une hyperfixation métabolique au niveau lobe pulmonaire supérieur droit et de multiples adénopathies sous diaphragmatiques de petites tailles a eu une biopsie hépatique ainsi qu'une biopsie pulmonaire. Ces biopsies montraient respectivement un œdème du chorion et un infiltrat lymphocytaire sans atypie. Le diagnostic final était celui de MSA.

Une autre biopsie hépatique a été pratiquée, chez un patient VP qui présentait à la TEP-TDM un hypermétabolisme hépatique intense d'allure inflammatoire dont l'histologie révélait du granulome épithélioïde et giganto cellulaire sans nécrose caséuse, le diagnostic final était une sarcoïdose.

Une autre patiente FxP qui présentait une FUO a bénéficié d'une thoracotomie pour exérèse de tumeur médiastinale pour un syndrome de masse rétro sternal objectivé à la TEP-TDM. L'analyse anatomopathologique révélait un tissu thyroïdien ectopique et un fragment thymique sans signe de malignité. Le diagnostic final une maladie auto-inflammatoire.

Un autre patient FxP qui présentait une FUO pour qui la TEP-TDM montrait une fixation du médiastin antérieur, des fixations ganglionnaires sus et sous diaphragmatique et une fixation médullaire homogène, a bénéficié d'un myélogramme normal et d'une biopsie médiastinale révélant du tissu fibreux et du thymus sans caractère pathologique. Aucun diagnostic n'a été retenu chez ce patient par la suite.

Un autre patient FxP atteint de FUO a bénéficié d'une coelioscopie permettant le diagnostic d'une appendicite perforée abcédée dans les suites de la TEP-TDM qui montrait un hypermétabolisme abdominal, sous hépatique et du flanc gauche qui orientait en premier lieu vers une panniculite mésentérique.

Tableau 5 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur l'ensemble de la population (FUO + SIN + FI)

	Total des OD (+) n = 48		Faux positif n = 20		Vrai positif n = 28		P-value
	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	
Total investigations	127	2,65 ± 2,70	82	4,10 ± 3,13	45	1,61 ± 1,77	0,0010
Biologies	15	0,31 ± 0,59	7	0,35 ± 0,58	8	0,28 ± 0,60	ns
Imageries/examens morphologiques	42	0,87 ± 1,42	29	1,45 ± 1,70	13	0,46 ± 1,04	0,0163
Scanners	13	0,27 ± 0,68	11	0,55 ± 0,94	2	0,07 ± 0,26	0,0139
Endoscopies	19	0,39 ± 0,87	16	0,80 ± 1,15	3	0,11 ± 0,42	0,0052
Endoscopies digestives	17	0,35 ± 0,76	14	0,70 ± 0,98	3	0,11 ± 0,42	0,0062
Endoscopies digestives hautes	8	0,17 ± 0,38	7	0,35 ± 0,49	1	0,03 ± 0,19	0,0033
Endoscopies digestives basses	9	0,18 ± 0,39	7	0,35 ± 0,49	2	0,07 ± 0,26	0,0142
Biopsies	50	1,04 ± 1,34	28	1,40 ± 1,63	22	0,79 ± 1,03	ns
Biopsies cutanées	3	0,06 ± 0,24	3	0,15 ± 0,36	0	0,00 ± 0,00	0,0347
BOM	10	0,21 ± 0,41	7	0,35 ± 0,41	3	0,11 ± 0,31	0,0419

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM ; n : nombre de patient

Biologies : marqueur tumoral ; génétique (HLA) ; sérologie ; quantiféron ;

Imageries/examens morphologiques : radiographie ; échographie-doppler ; scanner ; IRM ; scintigraphie TEP-TDM ; artériographie ;

Endoscopies : bronchique ; digestive haute ; digestive basse ; cystoscopie

Biopsies : cutanée ; biopsie artère temporale ; biopsie ostéo-médullaire ; myélogramme ; ganglionnaire (cervicale ; axillaire ; cœlioscopie ; médiastinoscopie) ; biopsie pulmonaire ; ponction biopsie hépatique ; biopsie osseuse ; ponction lombaire ; biopsie amygdale, biopsie thymique, biopsie rénale

III.5. Investigations post TEP-TDM chez les FxP sans diagnostics :

Parmi les 11 FxP sans diagnostic 91% (n=10) ont bénéficié d'investigations supplémentaires après la TEP-TDM (OD+), un patient qui présentait une FI a évolué favorablement à 6 mois et 9 mois mais bénéficiant d'une médiastinoscopie diagnostique s'avérant négative dans les suites de la TEP-TDM (OD+). Un qui présentait un SIN a évolué favorablement mais a bénéficié après la TEP-TDM (OD+) de 3 examens radiologiques (scanner, radiologie, doppler) ainsi que d'une endoscopie haute et basse sans diagnostic final. Un autre SIN a évolué favorablement à 6 et 9 mois en ayant bénéficié dans les suites de la TEP-TDM (OD+) d'un scanner, d'une IRM, d'une endoscopie digestive haute et basse ainsi que 2 biopsies (1 BOM et une BAT). Un FxP qui présentait une FUO s'est amélioré sans traitement particulier. Il avait bénéficié d'une BOM non contributive après la TEP-TDM (OD+). Un autre patient qui avait aussi une FUO ayant bénéficié d'une BOM et d'explorations digestives endoscopiques haute et basse après une TEP-TDM (OD+) sur le plan digestif s'est également amélioré spontanément. Un patient qui présentait une FUO a bénéficié après une TEP-TDM (OD+) d'un myélogramme et d'une biopsie thymique normales. Un autre atteint de SIN d'évolution favorable a bénéficié d'une échographie abdominale non rentable. Un qui présentait une FUO s'étant spontanément résolue a été exploré par un bilan sérologique négatif notamment concernant la fièvre Q. Un autre atteint de FUO a bénéficié après la TEP-TDM (OD+) d'un coloscanner, d'une endoscopie digestive haute et basse normales avec une évolution normale par la suite. Un dernier atteint de FUO a bénéficié de 10 explorations non contributives dans les 4 mois suivant une TEP-TDM (OD+) dont notamment 2 échographies, 4 scanners, 1 scintigraphie osseuse et 3 endoscopies (2 digestives et une cystoscopie).

Un seul patient FxP qui présentait un tableau de SIN d'évolution favorable n'a pas bénéficié d'investigations complémentaires dans les suites de la TEP-TDM (OD+).

III.6. Investigations post PET-TDM en rapport avec la présentation clinique :

Dans cette partie nous avons analysé le nombre d'investigations réalisées après la TEP-TDM chez les 48 patients de l'étude en les sous classant en fonction de leur présentation FUO, FI et SIN.

III.6.1. Patients présentant une FUO

Il n'y a pas de différence significative en terme de nombre d'examens complémentaires total entre les FxP et les VP.

Il y a une tendance à plus d'imageries ou examens morphologiques par patient dans le groupe faux positifs ($1,57 \pm 1,91$ versus $0,64 \pm 1,34$; $p=ns$). Il y a une tendance dans le même sens en ce qui concerne les endoscopies ($0,64 \pm 1,08$ versus $0,07 \pm 0,27$; $p=ns$). Il y a une différence significative en terme d'endoscopies hautes entre les FxP et VP, elles ont été plus pratiquées chez les FxP $0,29 \pm 0,47$ versus $0,00$ par patient ($p=0,0310$). Il y a une tendance dans le même sens en ce qui concerne les endoscopies basses, les biopsies cutanées et les BOM (Tableau 6).

III.6.2. Patients présentant une FI

Il n'y a pas de différence significative en terme de nombre d'examens complémentaires total entre les FxP et les VP. Cependant on notait une tendance à un plus grand nombre d'examens complémentaires chez les FxP ($5,50 \pm 6,36$ contre $1,67 \pm 1,15$; $p=ns$) et notamment pour les biopsies et les endoscopies (Tableau 7).

III.6.3. Patients présentant un SIN

Il y a une différence significative entre le FxP et VP en terme d'examens complémentaires par patient, avec plus d'examens chez les FxP ($3,50 \pm 2,65$ contre $0,54 \pm 0,93$, $p=0,0053$).

Il y avait significativement plus d'imageries/examens morphologiques ($1,50 \pm 1,29$ contre $0,18 \pm 0,40$ par patient $p=0,0075$) avec notamment plus de scanner ($0,50 \pm 0,57$ contre 0 par patient, $p=0,0087$).

En terme de nombre d'endoscopies tous type confondus il y avait une tendance à en pratiquer davantage chez les patients FxP, de même que pour les endoscopies digestives hautes et basses prises séparément.

En ce qui concerne le nombre biopsies tous type confondus, il y a une tendance à plus biopsier ($0,67 \pm 1,15$ contre $0,18 \pm 0,41$ par patient; $p=ns$) dans le groupe des FxP (Tableau 8).

Tableau 6 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur les patients présentant une FUO

	Total des OD (+) n = 28		Faux positif n = 14		Vrai positif n = 14		P-value
	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	
Total investigations	91	3,25 ± 2,65	57	4,07 ± 3,02	34	2,43 ± 1,99	ns
Biologies	12	0,43 ± 0,63	5	0,36 ± 0,49	7	0,50 ± 0,76	ns
Imageries/examens morphologiques	31	1,11 ± 1,68	22	1,57 ± 1,91	9	0,64 ± 1,34	ns
Scanners	9	0,32 ± 0,82	8	0,57 ± 1,09	1	0,07 ± 0,27	ns
Endoscopies	10	0,36 ± 0,83	9	0,64 ± 1,08	1	0,07 ± 0,27	ns
Endoscopies digestives	9	0,32 ± 0,72	8	0,57 ± 0,94	1	0,07 ± 0,27	ns
Endoscopies digestives hautes	4	0,14 ± 0,36	4	0,29 ± 0,47	0	0,00 ± 0,00	0,0310
Endoscopies digestives basses	5	0,18 ± 0,39	4	0,29 ± 0,47	1	0,07 ± 0,27	ns
Biopsies	37	1,32 ± 1,25	19	1,36 ± 1,34	18	1,28 ± 1,20	ns
Biopsies cutanées	2	0,07 ± 0,26	2	0,14 ± 0,36	0	0,00 ± 0,00	ns
BOM	9	0,32 ± 0,48	6	0,43 ± 0,51	3	0,21 ± 0,43	ns

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM ; n : nombre de patient

Biologies : marqueur tumoral ; génétique (HLA) ; sérologie ; quantiféron ;

Imageries/examens morphologiques : radiographie ; échographie-doppler ; scanner ; IRM ; scintigraphie TEP-TDM ; artériographie ;

Endoscopies : bronchique ; digestive haute ; digestive basse ; cystoscopie

Biopsies : cutanée ; biopsie artère temporale ; biopsie ostéo-médullaire ; myélogramme ; ganglionnaire (cervicale ; axillaire ; cœlioscopie ; médiastinoscopie) ; biopsie pulmonaire ; ponction biopsie hépatique ; biopsie osseuse; ponction lombaire; biopsie amygdale, biopsie thymique, biopsie rénale

Tableau 7 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur les patients présentant une FI

	Total des OD (+) n = 5		Faux positif n = 2		Vrai positif n = 3		P-value
	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	
Total investigations	16	3,20 ± 3,89	11	5,50 ± 6,36	5	1,67 ± 1,15	ns
Biologies	1	0,20 ± 0,45	0	0,00 ± 0,00	1	0,33 ± 0,57	ns
Imageries/examens morphologiques	3	0,60 ± 0,89	1	0,50 ± 0,71	2	0,67 ± 1,15	ns
Scanners	2	0,40 ± 0,55	1	0,50 ± 0,71	1	0,33 ± 0,57	ns
Endoscopies	3	0,60 ± 1,34	3	1,50 ± 2,12	0	0,00 ± 0,00	ns
Endoscopies digestives	2	0,40 ± 0,89	2	1,00 ± 1,41	0	0,00 ± 0,00	ns
Endoscopies digestives hautes	1	0,20 ± 0,45	1	0,50 ± 0,71	0	0,00 ± 0,00	ns
Endoscopies digestives basses	1	0,20 ± 0,45	1	0,50 ± 0,71	0	0,00 ± 0,00	ns
Biopsies	9	1,80 ± 2,39	7	3,50 ± 3,54	2	0,67 ± 0,57	ns
Biopsies cutanées	1	0,20 ± 0,45	1	0,50 ± 0,71	0	0,00 ± 0,00	ns
BOM	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	ns

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM ; n : nombre de patient

Biologies : marqueur tumoral ; génétique (HLA) ; sérologie ; quantiféron ;

Imageries/examens morphologiques : radiographie ; échographie-doppler ; scanner ; IRM ; scintigraphie TEP-TDM ; artériographie ;

Endoscopies : bronchique ; digestive haute ; digestive basse ; cystoscopie

Biopsies : cutanée ; biopsie artère temporale ; biopsie ostéo-médullaire ; myélogramme ; ganglionnaire (cervicale ; axillaire ; coelioscopie ; médiastinoscopie) ; biopsie pulmonaire ; ponction biopsie hépatique ; biopsie osseuse ; ponction lombaire ; biopsie amygdale, biopsie thymique, biopsie rénale

Tableau 8 : Moyenne du nombre total d'investigations par patient post TEP-TDM sur les patients présentant un SIN

	Total des OD (+) n = 15		Faux positif n = 4		Vrai positif n = 11		P-value
	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	Total	moyenne ± EC	
Total investigations	20	1,33 ± 1,98	11	3,50 ± 2,65	9	0,54 ± 0,93	0,0053
Biologies	2	0,13 ± 0,52	0	0,50 ± 1,00	2	0,00 ± 0,00	ns
Imageries/examens morphologiques	8	0,53 ± 0,91	5	1,50 ± 1,29	3	0,18 ± 0,40	0,0075
Scanners	2	0,13 ± 0,35	2	0,50 ± 0,57	0	0,00 ± 0,00	0,0087
Endoscopies	6	0,40 ± 0,83	4	1,00 ± 1,15	2	0,18 ± 0,60	ns
Endoscopies digestives	6	0,40 ± 0,83	4	1,00 ± 1,15	2	0,18 ± 0,60	ns
Endoscopies digestives hautes	3	0,20 ± 0,41	2	0,50 ± 0,57	1	0,09 ± 0,30	ns
Endoscopies digestives basses	3	0,20 ± 0,41	2	0,50 ± 0,57	1	0,09 ± 0,30	ns
Biopsies	4	0,27 ± 0,59	2	0,50 ± 1,00	2	0,18 ± 0,40	ns
Biopsies cutanées	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	0	0,00 ± 0,00	ns
BOM	1	0,07 ± 0,26	1	0,25 ± 0,50	0	0,00 ± 0,00	ns

OD (+) : orientation diagnostique positive à la TEP-TDM ; n : nombre de patient

Biologies : marqueur tumoral ; génétique (HLA) ; sérologie ; quantiféron ;

Imageries/examens morphologiques : radiographie ; échographie-doppler ; scanner ; IRM ; scintigraphie TEP-TDM ; artériographie ;

Endoscopies : bronchique ; digestive haute ; digestive basse ; cystoscopie

Biopsies : cutanée ; biopsie artère temporale ; biopsie ostéo-médullaire ; myélogramme ; ganglionnaire (cervicale ; axillaire ; cœlioscopie ; médiastinoscopie) ; biopsie pulmonaire ; ponction biopsie hépatique ; biopsie osseuse; ponction lombaire; biopsie amygdale, biopsie thymique, biopsie rénale

En résumé le nombre d'investigations totales chez les patients faux positifs est significativement plus important notamment chez les patients présentant un SIN. Ces investigations n'ont pas permises d'obtenir le diagnostic chez 6 patients FxP sur 9 qui en ont eu un par la suite et n'ont permises aucun diagnostic chez les 11 restants.

IV. DISCUSSION

IV.1. Population de l'étude

La population cible est issue d'une série prospective multicentrique incluant 29 patients TEP-TDM (OD+) et d'une série rétrospective mono-centrique incluant 19 patients. Il n'y avait pas de différence significative en terme de répartition des FxP et VP entre la série prospective et rétrospective.

Il existait une différence significative entre la série prospective et rétrospective en terme d'âge. Les patients de la série prospective étaient plus âgés. L'absence d'activité professionnelle de ces patients a probablement facilité leurs participations à un protocole de recherche clinique prospectif. Concernant la fièvre les patients inclus rétrospectivement en présentaient plus fréquemment. Cela peut s'expliquer par la répartition significativement différente de la présentation clinique FUO, FI, SIN entre les 2 séries. La série rétrospective comprenant plus de patients qui avaient une FUO que celle rétrospective (16 contre 12) et moins de patients qui présentaient un SIN (1 contre 14).

En terme de nombre d'investigation post TEP-TDM (OD+), il y avait plus d'investigations totales dans la série rétrospective. En effet les patients inclus dans le protocole FUO-TEP obéissaient à un nombre d'exams complémentaires bien définis alors que pour les patients de la série rétrospective le nombre d'investigations complémentaires était soumis à l'appréciation du clinicien avec parfois plusieurs intervenants médicaux successifs et donc plusieurs hypothèses diagnostiques explorées pour un même patient.

IV.2. Taux de FxP :

Dans notre étude nous avons trouvé 20 faux positifs de la TEP-TDM 41,6%. Keidar dans une série prospective de 2008 de 27 patients qui présentaient une FUO explorée par la TEP-TDM rapportait 10% de FxP (32). La série récente prospective de 240 patients de Schönau (22) en dénombrait 30%. La série rétrospective récente de Hung (34) étudiant 68 patients atteints FUO à Taiwan explorées par la TEP-TDM entre janvier 2013 et mai 2016 objectivait un taux de FxP à 44%, concordant avec notre série.

Dans cette série, 56% de ces patients FxP n'avaient pas de diagnostic final, ce qui concordant avec notre étude qui en dénombrait 55% (n=11). Cet auteur trouvait que ces patients sans diagnostics avaient eu une résolution spontanée de la fièvre et n'avaient pas

bénéficié d'investigation supplémentaire après la TEP-TDM contrairement à notre étude, où 1 seul n'a pas bénéficié d'investigations supplémentaires. Nous n'avons pas l'information dans la publication de Hung si ces patients étaient encore altérés ou non (34).

IV.3. Diagnostics :

Dans notre étude les diagnostics des 48 patients étaient de 35,4% (n=17) MINI suivi des infections 16,6% (n=8) puis des causes diverses 14,6% (n=7) et des néoplasies 10,4% (n=5). Il y avait 22,9% (n=11) sans diagnostic. Dans la série de Schönau de 240 patients il y avait 55% de MINI, 11% d'étiologies infectieuses, 8% d'étiologies néoplasiques, 5% d'étiologies diverses et 21% restant sans diagnostics (22), cela est différent de notre étude, s'expliquant par le caractère multicentrique de notre série évitant l'effet centre d'un recrutement d'une structure spécialisée notamment en immunologie. Nos groupes étiologiques dans notre étude étaient concordant en termes de répartition avec les catégories des dernières décennies des pays développés à savoir une fréquence plus importante de MINI puis d'infections suivi de causes néoplasiques et des causes diverses, avec une part de 12% à 53% où il n'y avait pas de diagnostic (3).

Parmi les 20 faux positifs, 9 ont bénéficié plus tard d'un diagnostic indépendamment de la TEP-TDM et 11 sont restés sans diagnostic.

Parmi les 9 diagnostics, 3 étaient des MSA. Dans notre étude nous avons considéré que la TEP-TDM n'orientait pas vers ce diagnostic tout comme Schönau (22). En effet, le diagnostic de cette pathologie repose actuellement sur un tableau clinique évocateur (fièvre supérieure ou égale à 39°C depuis au moins une semaine, arthralgies durant au moins deux semaines, rash cutané maculeux ou maculo-papuleux non prurigineux rose saumon apparaissant pendant la fièvre, douleurs pharyngés, adénopathies et/ou splénomégalie), des anomalies biologiques évocatrices (hyperleucocytose >10 000/mm³ dont 80% de polynucléaires neutrophiles, cytolyse hépatique spécifique, négativité des AAN et facteurs rhumatoïdes) et des critères d'exclusion éliminant les causes infectieuses, malignes, inflammatoires les plus fréquentes selon Yamaguchi. Avec 5 critères ou plus incluant au moins 2 majeurs la sensibilité est de 96,2% et la spécificité de 92,1%, en gardant toujours à l'esprit qu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, car la pathologie reste rare < 1 cas pour 100 000 personnes par an (35).

L'intérêt d'utiliser la PET-TDM dans la MSA reste controversé. En effet Dong (36), sur une série rétrospective de 26 MSA diagnostiquées selon les critères de Yamaguchi, suggérait

que les mesures d'hypermétabolisme du corps entier et les anomalies morphologiques sous-jacente observées à la tomодensitométrie, corrélées aux résultats des examens physiques et des tests biologiques ont révélé que 42,3% de ces patients pouvaient présenter une MSA, évitant ainsi une biopsie ganglionnaire inutile pour ces patients. Cette étude proposant ainsi l'apport de la TEP-TDM dans la contribution diagnostique de la MSA.

A contrario, Jiang (37), dans une étude récente rétrospective qui étudiait les caractéristiques de la TEP-TDM chez 32 patients atteints de MSA concluait à l'absence d'utilité direct de l'examen dans le diagnostic de MSA, malgré 32 hypermétabolismes anomaux, mais non spécifiques tant au niveau de la moelle osseuse, de la rate, des aires ganglionnaires, de la peau et des articulations.

Des cas rapportés soulignaient un possible intérêt de la TEP-TDM dans le diagnostic de la MSA en montrant une hyperactivité métabolique du 18F-FDG intense au niveau de la moelle osseuse, de la rate des ganglions lymphatiques par rapport à d'autres pathologies non malignes. Cependant ces hyperfixations métaboliques semblaient similaires à une accumulation de 18F-FDG au cours d'une lymphopathie (38) (39).

Ainsi la pertinence d'utiliser de la TEP-TDM pour le diagnostic de MSA reste problématique du fait que la MSA est la cause de FUO la plus fréquente parmi les MINI avec en moyenne 46% dans les pays développés (16). Dans notre série la MSA représente 23% des MINI.

IV.4. Investigations

Quelques soient les investigations comprenant scanners, endoscopies, biopsies, il y en a plus chez les FxP démontrant la difficulté et l'errance diagnostique devant un patient atteint de FUO, FI, SIN qui s'altère.

Actuellement il n'existe pas de consensus sur les investigations des faux positifs de la TEP-TDM faites pour une FUO, une FI, un SIN. Il s'agit de la première étude étudiant le nombre d'investigations, le type d'examen, leur rentabilité, leur pertinence dans le cadre des FUO, FI et SIN sans indices cliniques explorés par une TEP-TDM faite précocement dans l'arbre diagnostique après le bilan de 1^{ère} intention, c'est-à-dire faite dans le cadre d'une approche globale.

IV.4.1. Scanners

Dans notre série 13 scanners ont été réalisés chez 11 patients FxP contre 2 chez les VP dans les suites de la TEP-TDM (OD+). Le rendement global après la TEP-TDM (OD+) est de

15% dans notre étude. Le rendement de ces examens après la TEP-TDM (OD+) était de 50% pour les VP mais pour 2 examens au total contre 9% chez les FxP. En effet un scanner abdomino-pelvien révélait une appendicite perforée abcédée au flanc droit et gauche dans les suites d'un hypermétabolisme sous hépatique et du flanc gauche qui évoquait initialement une pathologie inflammatoire de type panniculite mésentérique. En terme de rendement brut le scanner thoraco-abdominal fait précocement dans la série de Bleeker-Rovers (16) montrait 20% d'aide au diagnostic. Il n'y a pas de donnée sur l'apport d'un scanner après une TEP-TDM (OD+) à l'heure actuelle, il semble toutefois rester intéressant pour préciser une lésion morphologique atypique à la scintigraphie.

IV.4.2. Endoscopies

L'interprétation de la fixation digestive de la TEP-TDM est difficile. La série rétrospective de Tessonier (40) de 2008 montrait qu'une hyperfixation focale de découverte fortuite au niveau du côlon et du grêle à la TEP-TDM avait une probabilité haute de 83% de correspondre à une lésion histopathologique sur 47 hyperfixations intestinales focales confrontées aux résultats d'endoscopies ou de biopsies chirurgicales. Il en est de même pour la série de 58 patients de Israel (41) qui montrait qu'une hyperfixation focale digestive haute ou basse à la TEP-TDM était corrélée à 71% à une maladie du tractus gastro-intestinal, avec une majorité de causes néoplasiques puis infectieuses.

A contrario dans notre série cette corrélation est de l'ordre de 25%. En effet sur 4 endoscopies digestives basses faites sur hyperfixation focale, une seule s'avérait pathologique. Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait que ces deux auteurs ont étudié rétrospectivement des hyperfixations quelque soit le contexte pathologique alors que dans notre population de patients, la réalisation de la TEP-TDM était indiquée dans le cadre des FUO, FI et SIN avec probablement un nombre important d'infections digestives et de néoplasies écartées en amont avant les 3 semaines d'évolution.

Dans notre étude chez les FxP et les VP on dénombre 17 endoscopies digestives totales (8 hautes et 9 basses), dont 4 (23,5%) faites dans les suites d'un hypermétabolisme digestif, 13 (76,5%) faites à l'aveugle.

Chez les FxP on dénombre 2 endoscopies digestives basses faites sur hypermétabolisme colique qui s'avère non rentable et 7 endoscopies digestives hautes et 5 endoscopies digestives basses à l'aveugle non rentable.

Chez les VP on dénombre 2 endoscopies digestives basses faite sur hypermétabolisme colique dont 1 s'avère rentable et l'autre non. On compte 1 endoscopie digestive basse faite à l'aveugle non rentable.

Bleeker-Rovers (16) dans une série qui évaluait 73 patients atteints de FUO, 21 patients ont eu une endoscopie digestive haute et 19 une endoscopie digestive basse dont aucune n'étaient rentable. Par ailleurs elle notait 5 patients avec des anomalies endoscopiques ayant conduit à 4 laparotomies dont une seule a confirmé une péritonite lupique primitive. Cela est concordant avec notre série confirmant le faible apport de l'endoscopie digestive chez cette population qu'elle soit faite à l'aveugle ou même lorsqu'il existe une hyperfixation digestive.

IV.4.3. Biopsies

Dans notre étude il y a eu 50 biopsies (autres celle réalisées au cours d'endoscopies). Vingt-huit chez vingt patients FxP soit $1,04 \pm 1,63$ par patient contre 22 parmi les vingt-huit patient VP soit $0,79 \pm 1,03$ par patient.

On compte notamment 10 BOM, 7 chez les FxP toutes faites à l'aveugle, qui s'avèrent non rentables et 3 chez les VP dont une était faite sur hypermétabolisme osteo-médullaire qui s'avérait rentable. La rentabilité brute de cette procédure dans notre étude est de 10% et de 33% lors que cet examen est orienté par la TEP-TDM. Cela concorde avec la série de Larson (42) dans les années 1970 qui montrait un rendement de la BOM faite à l'aveugle dans le cadre diagnostique de FUO de 14%. De Klein (8) a aussi décrit l'intérêt de cet examen pour un rendement brut de 18% et de seulement 8% quand l'investigation était faite à l'aveugle en l'absence de cytopénies. A contrario la série de 21 patients de Bleeker-Rovers (16) montrait un rendement à l'aveugle nul, sans aucune contribution diagnostique.

Hot (20) a étudié récemment la rentabilité de la BOM dans les FUO en la pratiquant de manière systématique sur 130 malades. Dans cette série la rentabilité était de 23,7%, restant comparable à la plupart des séries dont la notre.

Ainsi la place de la BOM semble intéressante surtout en cas d'hyperfixation métabolique osseuse et/ou en présence de cytopénie. Il reste à démontrer si son rendement augmente significativement quand il est orienté par la TEP-TDM. Dans notre série chez les FxP sans hyperfixation osseuse son apport diagnostique est nul.

Concernant les autres biopsies et leurs rentabilités :

Chez les VP une biopsie hépatique a été pratiquée sur une TEP-TDM (OD+) qui montrait un hypermétabolisme intense hépatique d'allure inflammatoire témoin d'une sarcoïdose. Cela témoigne d'un possible bon rendement de cette investigation orienté par l'imagerie fonctionnelle qu'est la TEP-TDM. De plus, une biopsie hépatique a été pratiquée après la TEP-TDM sur perturbation des enzymes hépatiques chez un patient FxP dont le rendement s'est avéré être nulle, ce qui est comparable à la série de De Kleijn (8). Dans la série de Holtz (43) de 1993 la biopsie hépatique faite à l'aveugle sans perturbation biologique hépatique chez 24 patients atteints de FOU était contributive pour 4 cas soit 16% de rendement (1 tuberculose et 3 histoplasmoses). Cette investigation pourrait être utile en zone endémique d'affections hépatotropes. Cependant ces cas auraient pu être diagnostiqués avant cette investigation dans notre procédure. Par ailleurs les causes de FOU dans les pays occidentaux sont de moins en moins infectieuses en termes de fréquence par rapport aux causes en lien avec des MINI rendant le rendement encore plus faible de nos jours en Europe et en Amérique du Nord sans omettre qu'il s'agit d'une procédure invasive à risque de complications.

Trois biopsies cutanées ont été pratiquées sur notre cohorte, chez les FxP (2 atteint de FOU et 1 de FI) avec à chaque fois un indice clinique cutanée. Elles ont toutes été non rentables. Ceci est discordant avec la série de De Kleinj (8) qui montrait qu'avec un indice clinique cutanée, elle était rentable dans 12% des cas avec une rentabilité qui était nulle à l'aveugle.

La ponction lombaire dans la série de Kleinj (8) avait une rentabilité diagnostique de 18% en cas d'indice clinique de type céphalées sévères. Elle semble moins intéressante lorsqu'il n'y a pas de point d'appel clinique. En effet une ponction lombaire a été non contributive chez un patient qui ne présentait pas de céphalées pour un diagnostic final de lymphome Hodgkinien.

Une BAT orientée par la TEP-TDM (hyperfixation des gros vaisseaux) a été pratiquée chez 6 patients (3 VP et 3 FxP) dans notre série, pour un rendement de 16,6% et un rendement nul lorsqu'elle est faite à l'aveugle. Ce rendement est comparable à la série de Knockeart qui trouve 15% d'artérite à cellules géantes (44). Bleekers-Rovers (16) montrait un rendement de 50% de la BAT après une TEP-TDM (OD+) pathologique pour les gros vaisseaux en l'absence d'indice clinique mais sur un effectif de 2 patients dans cette population.

On peut cependant noter que ces investigations post-TEP-TDM chez un des patients FxP sans diagnostic final étaient nombreuses et non contributives puisqu'au final un seul patient est resté invalidé par un syndrome inflammatoire chronique probablement en rapport avec une myélodysplasie. Il est actuellement difficile dans notre étude de dresser un profil d'un

patient FxP d'évolution favorable chez qui des investigations complémentaires auraient pu être évités.

IV.5. Investigations en fonction de la présentation clinique FUO/FI/SIN

En fonction de la présentation sous le mode de FUO, FI, SIN le nombre d'investigations globales chez les faux positifs par rapport aux vrais positifs diffère.

IV.5.1. SIN

Dans le groupe SIN le nombre d'investigations chez les FxP est significativement plus important par rapport au VP notamment pour les scanners, avec une tendance non significative pour les endoscopies digestives hautes et basses et les biopsies.

IV.5.2. FUO

Dans ce groupe de patients, on notait également une tendance à réaliser plus d'investigations totales post TEP-TDM (OD+) chez le FxP. Cela se confirme significativement pour les endoscopies digestives hautes plus fréquemment pratiquées chez les FxP.

IV.5.3. FI

Le groupe de FI était restreint à 5 malades rendant difficile l'interprétation bien qu'il y a une tendance globale forte à plus d'investigations chez les FxP. Onze investigations au total avec 7 biopsies chez les 2 patients FxP contre 5 investigations au total chez les 3 patients VP. Un effectif plus grand est nécessaire pour conforter cette hypothèse et discuter quels sont les investigations les plus pratiquées afin d'en comprendre le cheminement et l'intérêt.

Dans notre étude nous avons 80% de diagnostic dans ce groupe. Ce qui est plus important par rapport aux études antérieures. Les FI restent habituellement sans diagnostic dans environ 50% des cas (7). Le faible effectif de ce sous groupe dans notre série explique en grande partie cette discordance. Par ailleurs les 2 patients FxP de cette catégorie totalisent 11 investigations post TEP-TDM dont 10 invasives (3 endoscopies et 7 biopsies). Cela témoigne du fait que les FI restent la catégorie la plus difficile à investiguer à l'heure actuelle et où l'on reste le plus souvent encore sans diagnostic. Les pathologies responsables des

fièvres intermittentes sont différentes des FUO classique avec moins de causes infectieuses et moins de pathologies tumorales. Parmi les MINI, la maladie de Still de l'adulte est une cause classique de FI (45) ce qui concorde avec notre série.

V. CONCLUSION

Les FOU, le FI et les SIN restent un défi diagnostique en 2018 à l'origine de nombreuses investigations complémentaires malgré l'apport d'examens comme la TEP-TDM faite précocement dans la stratégie diagnostique qui peut être proposée pour détecter un site tissulaire d'intérêt à biopsier ou identifier des anomalies évocatrices d'un diagnostic (artérite des gros vaisseaux). Cette approche permet actuellement un rendement diagnostique qui varie de 16% à 72%, mais peut- être aussi à l'origine d'un nombre non négligeable de FxP. En effet cette investigation était à l'origine 41,6% de FxP dans notre étude chez qui le nombre d'investigation post TEP-TDM (OD+) est significativement plus élevé que chez les VP avec 82 investigations total contre 45 sur les 48 patients de notre série avec l'absence de diagnostic dans 55% des cas. Il y avait notamment un nombre important d'examens invasifs chez les FxP comme les endoscopies sans aucune rentabilité diagnostique. Il y avait aussi une tendance à plus de biopsies chez les FxP dans notre série soit 50 biopsies invasives au total pour 16 rentables, dont 3 seulement chez les FxP.

Ces données illustrent que la stratégie diagnostique visant à réaliser une TEP-TDM précoce, dans ce contexte, peut favoriser la prescription de nombreux examens, parfois invasifs et peu rentables pour le diagnostic notamment chez les FxP.

Une étude prospective avec plus d'effectifs est nécessaire pour mieux identifier le profil des patients FxP après la TEP-TDM afin de proposer une démarche diagnostique raisonnée pour minimiser le nombre d'examens, leurs effets secondaires éventuels et le coût total de prise en charge de ces patients.

Références bibliographiques

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)*. févr 1961;40:1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1991;11:35-51.
3. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med Lond Engl*. juin 2015;15(3):280-4.
4. 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. *Eur J Intern Med*. juill 2009;20(4):415-8.
5. Reimann HA. Periodic disease; a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. *J Am Med Assoc*. 24 janv 1948;136(4):239-44.
6. Reimann HA, McCloskey RV. Periodic Fever Diagnostic and Therapeutic Problems. *JAMA*. 24 juin 1974;228(13):1662-4.
7. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)*. mai 1993;72(3):184-96.
8. 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 (Baltimore)*. nov 1997;76(6):401-14.
9. 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 (Baltimore)*. nov 1997;76(6):392-400.
10. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with Fever of unknown origin: a 3-year prospective survey. *Infection*. avr 2006;34(2):87-90.
11. Rodríguez-Baño J, Muniain MA, Borobio MV, Corral JL, Ramírez E, Perea EJ, et al. Cytomegalovirus mononucleosis as a cause of prolonged fever and prominent weight loss in immunocompetent adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2004;10(5):468-70.
12. Bosilkovski M, Dimzova M, Stevanović M, Cvetkovska VS, Duganovska MV. Fever of unknown origin--diagnostic methods in a European developing country. *Vojnosanit Pregl*. juin 2016;73(6):553-8.
13. Abdel Wahab MF, Younis TA, Fahmy IA, el Gindy IM. Parasitic infections presenting as prolonged fevers. *J Egypt Soc Parasitol*. août 1996;26(2):509-16.
14. Farid Z, Trabolsi B, Kilpatrick ME, Yassin WM, Watten RH. Ameobic liver abscess presenting as fever of unknown origin (FUO). Serology, isotope scanning and

- metronidazole therapy in diagnosis and treatment. *J Trop Med Hyg.* déc 1982;85(6):255-8.
15. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(8):632-8.
 16. 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: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore).* janv 2007;86(1):26-38.
 17. 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.* janv 2012;44(1):18-23.
 18. Efstathiou SP, Pefanis AV, Tsiakou AG, Skeva II, Tsioulos DI, Achimastos AD. Fever of unknown origin: discrimination between infectious and non-infectious causes. *Eur J Intern Med.* avr 2010;21(2):137-43.
 19. 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.* 12 mai 2003;163(9):1033-41.
 20. 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.* 23 nov 2009;169(21):2018-23.
 21. Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg.* févr 2014;69(1):12-6.
 22. Schönau V, Vogel K, Englbrecht M, Wacker J, Schmidt D, Manger B, et al. The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): data from a prospective study. *Ann Rheum Dis.* janv 2018;77(1):70-7.
 23. Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, Ozturk R, et al. Fever of unknown origin in Turkey. *Infection.* déc 2003;31(6):417-20.
 24. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open.* 20 déc 2013;3(12):e003971.
 25. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2014;53(21):2471-5.
 26. Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, et al. Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shin'etsu area of Japan from 1986-1992. *Intern Med Tokyo Jpn.* févr 1994;33(2):74-6.
 27. Dupond J-L. [Fever of unknown origin: diagnostic strategies and tactical approaches]. *Rev Med Interne.* nov 2008;29(11):946-56.

28. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe 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.* nov 2000;27(11):1617-25.
29. 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. *J Infect.* juill 2012;65(1):71-9.
30. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med.* mars 2003;253(3):263-75.
31. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 10 mars 2003;163(5):545-51.
32. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2008;49(12):1980-5.
33. Kouijzer IJE, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. FDG-PET in fever of unknown origin. *Semin Nucl Med.* sept 2013;43(5):333-9.
34. Hung B-T, Wang P-W, Su Y-J, Huang W-C, Chang Y-H, Huang S-H, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* sept 2017;62:10-7.
35. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* mars 1992;19(3):424-30.
36. Dong M-J, Wang C-Q, Zhao K, Wang G-L, Sun M-L, Liu Z-F, et al. 18F-FDG PET/CT in patients with adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* déc 2015;34(12):2047-56.
37. Jiang L, Xiu Y, Gu T, Dong C, Wu B, Shi H. Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with 18F-FDG PET/CT. *Mol Med Rep.* sept 2017;16(3):3680-6.
38. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, et al. Clinical value of ¹⁸F-fluoro-dexoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: a seven-case series and review of the literature. *Mod Rheumatol.* juill 2014;24(4):645-50.
39. Funauchi M, Ikoma S, Kishimoto K, Shimazu H, Nozaki Y, Sugiyama M, et al. A case of adult onset Still's disease showing marked accumulation in the liver and spleen, on positron emission tomography-CT images. *Rheumatol Int.* août 2008;28(10):1061-4.
40. Tessonnier L, Gonfrier S, Carrier P, Valerio L, Mouroux J, Benisvy D, et al. [Unexpected focal bowel 18-FDG uptake sites: should they be systematically investigated?]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2008;95(11):1083-7.
41. Israel O, Yefremov N, Bar-Shalom R, Kagana O, Frenkel A, Keidar Z, et al. PET/CT detection of unexpected gastrointestinal foci of 18F-FDG uptake: incidence, localization patterns, and clinical significance. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2005;46(5):758-62.
42. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine (Baltimore).* sept 1982;61(5):269-92.

43. Holtz T, Moseley RH, Scheiman JM. Liver biopsy in fever of unknown origin. A reappraisal. *J Clin Gastroenterol.* juill 1993;17(1):29-32.
44. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. An update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med.* janv 1992;152(1):51-5.
45. Zenone T. [Diagnostic approach of recurrent fevers of unknown origin in adults]. *Rev Med Interne.* juill 2015;36(7):457-66.
46. Masson E. Fièvre Prolongée Chez L'adulte [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/655298/fievre-prolongee-chez-ladulte>

Annexes

Annexe 1. Principales causes de FUI (46)	75
Annexe 2. Exemples de signes cliniques de fortes valeurs diagnostiques (27)	76
Annexe 3. Caractéristiques des études de cohorte portant sur les étiologies de FUI en Europe et Amérique du Nord	78
Annexe 4. Fréquence des étiologies de FUI Europe/Amérique du Nord.....	79
Annexe 5. Fréquence des étiologies de FUI Asie/Moyen-Orient.....	80

Annexe 1. Principales causes de FUO (46)

Infections	Néoplasies	MINI	Diverses
Bactériennes <ul style="list-style-type: none"> ○ Endocardites, bactériémies ○ Foyers infectieux profonds (abcès) ○ Infections canalaires ○ Tuberculose ○ <i>Légionella</i>, <i>salmonella</i>, <i>yersinia</i> ○ <i>Fièvre Q</i>, <i>mycoplasma</i>, <i>chlamydia</i>, <i>Bartonella</i> ○ <i>Maladie de Whipple</i> ○ <i>Leptospirose</i>, <i>Brucella</i>, 	Cancers solides <ul style="list-style-type: none"> ○ Colon, foie, <i>pancréas</i>, <i>Rein</i>, <i>poumons</i> Hémopathies <ul style="list-style-type: none"> ○ Lymphomes ○ Leucémies ○ <i>Myélodysplasies</i> ○ <i>Myélome</i> ○ <i>Castleman</i> ○ <i>Pseudo-tumeurs inflammatoires</i> 	Collagénoses <ul style="list-style-type: none"> ○ Lupus systémique ○ <i>Polymyosites</i> ○ <i>Polychondrite atrophiante</i> Vascularites <ul style="list-style-type: none"> ○ Artérite à cellules géantes ○ Takayasu ○ Péri-artérite noueuse ○ Vasculite à ANCA ○ <i>Behcet</i> ○ <i>Cogan</i> ○ <i>Cryoglobulinémie</i> ○ <i>Kawasaki</i> 	Fièvres d'origine centrale Fièvres médicamenteuses Fièvres factices Fièvre habituelle Endocrinopathies <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Maladie de Basedow</i> ○ <i>Thyroidites</i> ○ <i>Phéochromocytome</i> Thromboses profondes Hématomes profonds Tumeurs bénignes Autres <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Fibroses rétropéritonéales</i> ○ <i>Histiocytoses</i> ○ <i>Aortites</i> ○ <i>Panniculites</i>
Virales <p>EBV, CMV, VIH, <i>Hépatites B, C</i>, <i>HHV-6</i>, <i>Virus Cosackie</i>, <i>Parvovirus B19</i></p>		Granulomatoses systémiques <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Sarcoïdose</i> ○ <i>Maladie de Crohn</i> 	
Parasitaires <p>Amibiase, Leishmaniose viscérale, <i>Paludisme</i>, <i>Toxoplasmose</i>, <i>Bilharziose</i>, <i>Trypanosomiase</i></p>		Fièvres auto-inflammatoires <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Fièvre méditerranéenne familiale</i> ○ <i>TRAPS</i> ○ <i>CAPS</i> ○ <i>Sd hyper IgD</i> Rhumatismes inflammatoires <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Polyarthrite rhumatoïde</i> ○ <i>Spondylarthrite ankylosante</i> Divers <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Maladie de Still</i> ○ <i>Pseudo-polyarthrite rhizomélisque</i> ○ <i>Rectocolite hémorragique</i> 	

ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, CAPS : Syndromes périodiques associés à la cryopyrine, CMV : Cytomégalovirus, EBV : Epstein Barr Virus, TRAPS : syndrome périodique associé au récepteur du tumor necrosis factor.

Les causes rares sont en italiques

Annexe 2. Exemples de signes cliniques de fortes valeurs diagnostiques (27)



Figure 1 : papules infiltrées rouge bordeaux à bords nets dans le cadre de syndrome de Sweet



Figure 2 : Dactylite dans un cas d'arthrite réactionnelle à une maladie de Crohn



Figure 3 : Hémorragies en flammèches sous-unguéales dans un cas de lupus avec SAPL



Figure 4 : Ecchymose palpébrale dans le cas d'amylose AL



Figure 5 : Pseudofolliculite non centrée par un poil dans un cas de maladie de Behçet

Annexe 3. Caractéristiques des études de cohorte portant sur les étiologies de FUO en Europe et Amérique du Nord

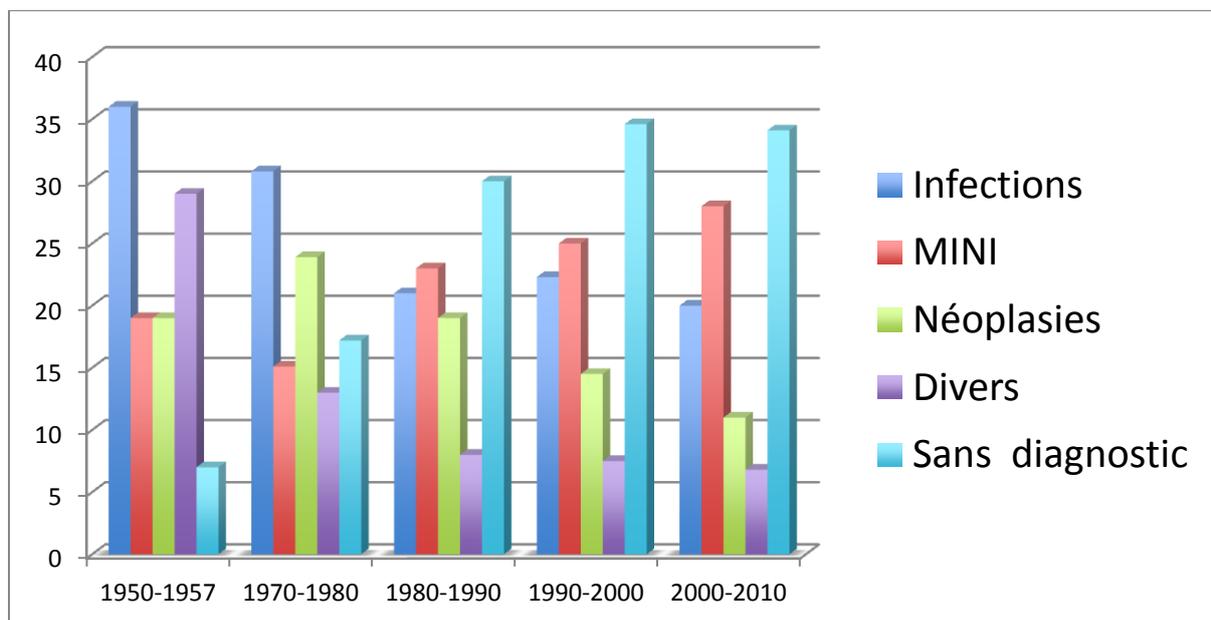
<u>Etudes, année de Publication</u>	<u>Caractéristiques des études</u>				<u>Causes de FPI (% du nombre total des patients)</u>				
	<u>Pays</u>	<u>Période d'inclusion</u>	<u>Etudes</u>	<u>Patients, n</u>	<u>Infections</u>	<u>Néoplasies</u>	<u>MINI</u>	<u>Diverses</u>	<u>Sans Diagnostic</u>
<i>Petersdorf, 1961</i>	USA	1952-1957	P	100	36	19	19	29	7
<i>De Kleijn, 1995</i>	Pays-Bas	1988-1992	R	53	21	19	23	8	30
<i>De Kleijn, 1997</i>	Pays-Bas	1992-1994	P+M	167	26	13	24	8	30
<i>Vandershueren, 2003</i>	Belgique	1990-1999	P	185	11	10	18	8	53
<i>Efstathiou, 2010</i>	Grèce	1992-2000	P	112	30	11	33	5	21
<i>Zenone, 2006</i>	France	1999-2005	P	144	23	10	26	15	26
<i>Bleeker-Rovers, 2007</i>	Pays-Bas	2003-2005	P+M	73	16	7	22	4	51
<i>Hot, 2009</i>	France	1995-2005	R	280	11	20	27	9	33
<i>Pedersen, 2012</i>	Danemark	2005-2010	R	52	19	8	33	0	40
<i>Vandershueren, 2014</i>	Belgique	2000-2010	R	436	17	11	24	10	39
<i>Schönau, 2017</i>	Allemagne	2007-2015	P	240	11	18	55	2	18
<i>Total (moyenne,%)</i>				1842	20	13	27	9	31

Adapté de : Mulder-Manders (3) ; Médecine Interne Medline (46) ; Schönau (22)

M : multicentrique ; MINI : maladies inflammatoires non infectieuses ; P : prospective ;

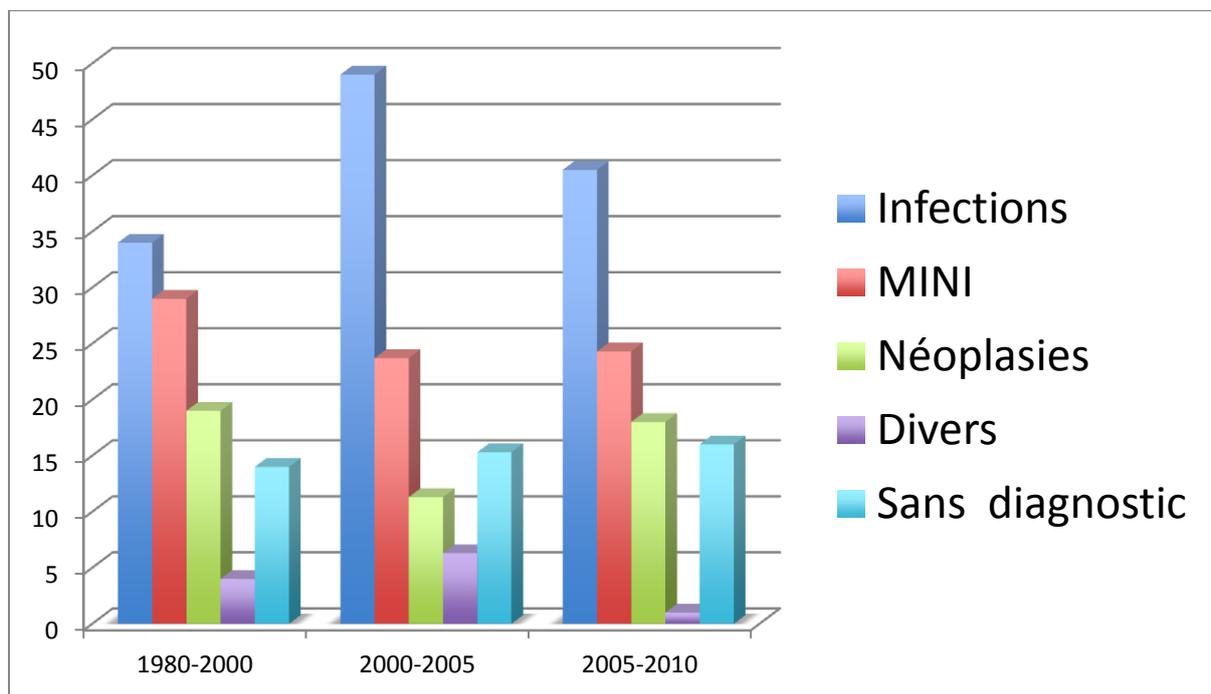
R : rétrospective

Annexe 4. Fréquence des étiologies de FUIO Europe/Amérique du Nord



Adapté de : Mulder-Manders (3) ; Médecine Interne Medline (46)

Annexe 5. Fréquence des étiologies de FUIO Asie/Moyen-Orient



Adapté de : Mulder-Manders (3) ; Médecine Interne Medline (46)

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 qui 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, puissé-je avoir un sort contraire.

Pertinence des investigations post TEP-TDM chez les patients faux positifs explorés par une TEP-TDM faite précocement dans le cadre d'une fièvre prolongée inexpliquée, d'une fièvre intermittente ou d'un syndrome inflammatoire nu

Introduction : Les fièvres prolongées inexpliquées (FPI) les syndromes inflammatoires nus (SIN) et les fièvres intermittentes (FI) restent un défi diagnostique en 2018. La réalisation précoce d'une scintigraphie au 18 fluorodésoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM) peut être proposée pour détecter un site tissulaire à biopsier ou identifier des anomalies évocatrices d'un diagnostic (artérite des gros vaisseaux). Cette approche permet un rendement diagnostique variant de 16% à 72%, mais peut-être à l'origine d'un nombre important de faux positifs (FxP). L'objectif de notre étude est de comparer la pertinence des examens paracliniques entre le groupe de FxP et vrais positifs (VP) chez des patients avec FPI, FI et SIN, sans indice diagnostique, explorés par une TEP-TDM faite précocement.

Matériels et méthodes : Les patients avec FPI, une FI, un SIN explorés par une TEP-TDM étaient issus d'une part, d'une étude prospective multicentrique et nationale portant sur l'intérêt de la TEP-TDM réalisée précocement chez ces patients de mai 2008 à février 2013 et d'autre part, de 39 patients hors protocole, analysés rétrospectivement de février 2011 à décembre 2017 dans le même contexte. Chez les patients avec une orientation diagnostique positive à la TEP-TDM (OD+), nous avons comparé les patients FxP et les patients VP sur leurs caractéristiques cliniques et paracliniques ainsi que sur le nombre et les types d'investigations réalisés après la TEP-TDM.

Résultats : Sur les 142 patients de l'étude, 48 patients avec OD+ ont été analysés. Il y avait 28 patients VP (58,3%) et 20 patients FxP (41,7%). L'âge moyen était de $65,4 \pm 19,7$ ans. On notait 28 patients avec une FPI (58,3%), 15 avec un SIN (31,2%) et 5 avec une FI (10,4%). Le diagnostic a été porté chez 37 patients (77,1%). Il s'agissait de maladies inflammatoires non infectieuses (n=17 ; 35,4%), d'infections (n=8 ; 16,6%), de causes diverses (n=7 ; 14,6%) et de néoplasies (n=5 ; 10,4%). Il y avait 11 patients (22,9%) sans diagnostic. Parmi ces 37 patients, on notait 28 patients VP (100%) et 9 patients FxP (45%) pour lesquels le diagnostic a été posé par d'autres investigations. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, en terme de signes cliniques ou d'examens biologiques. Chez les patients FxP, 82 investigations ont été réalisées contre 45 chez les patients VP avec en moyenne plus d'examens complémentaires chez les patients FxP ($4,10 \pm 3,13$ contre $1,61 \pm 1,41$ par patient $p=0,001$). De façon significative, il y avait plus de scanners ($0,55 \pm 1,70$ contre $0,07 \pm 0,26$ par patient $p=0,0139$) et plus d'endoscopies tous types confondus ($0,80 \pm 1,15$ contre $0,11 \pm 0,42$ par patient $p=0,0052$) réalisés chez les FxP. Parmi ces endoscopies, on objectivait plus d'endoscopies digestives hautes et basses chez les FxP ($0,70 \pm 0,98$ contre $0,11 \pm 0,42$ par patient $p=0,0062$) sans aucun intérêt diagnostique chez ces patients. Concernant les biopsies tous types confondus, il y a une tendance à plus de biopsies en moyenne ($1,40 \pm 1,63$ contre $0,79 \pm 1,03$ par patient; $p=ns$) chez les patients FxP avec significativement plus de biopsies cutanées ($0,15 \pm 0,36$ contre 0 par patient; $p=0,0347$) et plus de biopsies ostéo-médullaires ($0,35 \pm 0,41$ contre $0,11 \pm 0,31$ par patient $p=0,0419$). Parmi les 50 biopsies invasives réalisées chez les 48 patients, 16 étaient rentables, 13 chez les patients VP contre 3 seulement chez les patients FxP.

Conclusion : Quelques soient les investigations (scanner, endoscopie, biopsie), leur nombre était plus important chez les patients FxP, démontrant la difficulté et l'errance diagnostique devant un patient atteint de FPI, FI, SIN sans indice diagnostique après la TEP-TDM. Par ailleurs ce nombre plus important d'investigations chez les patients FxP ne permettait pas, le plus souvent, d'aboutir au diagnostic, notamment en ce qui concerne les examens endoscopiques. Une étude prospective avec plus d'effectifs est nécessaire pour mieux identifier le profil des patients FxP après la TEP-TDM afin de proposer une démarche diagnostique raisonnée pour minimiser le nombre d'examens, leurs effets secondaires éventuels et le coût total de prise en charge de ces patients.

Mots-clés : fièvre, TEP-TDM, syndrome inflammatoire

Relevance of post-18-F-FDG-PET/CT investigations in false-positive patients investigated with an early 18-F-FDG-PET/CT for fever of unknown origin, intermittent fevers or inflammation of unknown origin

Background: Fever of unknown origin (FUO), inflammation of unknown origin (IUO) and intermittent fever (IF) are still a diagnosis challenge in 2018. An early 18F-Fluorodesoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (18-F-FDG-PET/CT) can allow to detect a tissue area to biopsy or to identify anomalies suggesting a diagnosis (large vessel vasculitis). This approach allows a diagnosis efficiency from 16% to 72%, but can reveal a significant number of false positives. The aim of this study is to compare the relevance of paraclinical examinations between the false positive (FP) and true positive (TP) groups in patients suffering from FUO, IUO or FI, without clinical clue investigated by an early 18-F-FDG-PET/CT.

Methods: Patients with FUO, IUO and FI who underwent an 18-F-FDG-PET/CT were provided from two sources. The first was a national multicenter prospective evaluate the utility of an early 18-F-FDG-PET/CT these patients from May 2008 to December 2013. The second source was an off-protocol study of 39 patients, analysed retrospectively between February 2011 and December 2017 in the same context. In patients with a positive diagnostical orientation (DO+) from the 18-F-FDG-PET/CT, we compared in FP and TP patients', clinical and paraclinical characteristics, as well as the number and type of investigations carried out after the 18-F-FDG-PET/CT.

Results: Among the 142 patients, 48 patients with DO+ were studied: 28 TP (58.3%) and 20 FP (41.7%). The average age was 65.4 ± 19.7 years. There were 28 patients with an FUO (58.3%), 15 with an IUO (31.2%) and 5 with a IF (10.4%). The diagnosis was found in 37 patients (77.1%) : non-infectious inflammatory diseases (NIIDs) (n=17; 35.4%), infections (n=8; 16.6%), various causes (n=7; 14.6%) and neoplasia (n=5; 10.4%). There were 11 patients (22.9%) with no diagnosis. Among these 37 patients, there were 28 TP (75.7%) and 9 FP (24.3%), who were diagnosed through further examinations. There was no difference between the two groups in terms of clinical signs or biological examinations. In FP patients, 82 investigations were carried out, and 45 in TP patients, with more examinations on average in FP patients (4.10 ± 3.13 against 1.61 ± 1.41 per patient $p=0.001$). There were significantly more CT scans (0.55 ± 1.70 against 0.07 ± 0.26 per patient $p=0.0139$) and more endoscopies of all types (0.80 ± 1.15 against 0.11 ± 0.42 per patient $p=0.0052$) carried out in FP patients. Among these, there were significantly more high and low digestive endoscopies in FP patients (0.70 ± 0.98 against 0.11 ± 0.42 per patient $p=0.0062$) without any diagnostic contribution for patient. On average, there were more biopsies in FP patients (1.40 ± 1.63 against 0.79 ± 1.03 per patient; $p=ns$) with significantly more skin biopsies (0.15 ± 0.36 against 0 per patient; $p=0.0347$) and more bone marrow biopsies (0.35 ± 0.41 against 0.11 ± 0.31 per patient; $p=0.0419$). Among the 50 invasive biopsies carried out in 48 patients, 16 were beneficial, 13 in TP against only 3 in FP patients.

Conclusion : Whatever the investigation (scanner, endoscopy, biopsy), their number was more important in FP patients, which demonstrates the difficulty and unpredictability of diagnoses for patients suffering from FUO, IUO and IF without any sign revealed after the 18-F-FDG-PET/CT. Furthermore, the important number of investigations in FP patients did not allow, in most cases, to establish a diagnosis, especially with endoscopic exams. A prospective and wider study is necessary to better identify the FP patients' profile after the 18-F-FDG-PET/CT in order to offer a relevant diagnostical process and to minimise the number of exams, their potential side effects and the overall cost of the patient's care.

Keywords: fever, PET-CT, inflammations of unknown origins

