



HAL
open science

Rentabilité diagnostique de la TEP-scanner dans la prise en charge des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens

Xavier Boulu

► To cite this version:

Xavier Boulu. Rentabilité diagnostique de la TEP-scanner dans la prise en charge des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02082802

HAL Id: dumas-02082802

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02082802>

Submitted on 28 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Picardie Jules Verne
Faculté de Médecine d'Amiens**

Année 2018

Thèse numéro : 2018-99

**Rentabilité diagnostique de la TEP-Scanner dans la prise en charge
des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée dans le
service de Médecine Interne du CHU d'Amiens**

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Mention Spécialité : Médecine Interne

Soutenue publiquement le 17 septembre 2018

Par Monsieur Xavier BOULU

Président du Jury : Professeur Pierre DUHAUT

Juges :

- Professeur Jean-Luc SCHMIT
- Professeur Rachel DESAILLOUD
- Docteur Isabelle EL ESPER

Directeur de thèse : Docteur Jean SCHMIDT

*A monsieur le professeur Pierre Duhaut, président du jury,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Médecine interne
CHU Amiens*

Vous me faites l'honneur de présider et de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

*A monsieur le professeur Jean-Luc Schmit,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Pathologies infectieuses et tropicales
CHU Amiens*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

*A madame le professeur Rachel Desailoud,
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service d'Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition
CHU Amiens*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

*A madame le docteur Isabelle El Esper,
Maitre de conférences des universités-Praticien hospitalier
Service de Médecine nucléaire
CHU Amiens*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

*A monsieur le docteur Jean Schmidt, directeur de la thèse
Maitre de conférences des universités-Praticien hospitalier
Service de Médecine interne
CHU Amiens*

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.
Soyez également assuré de ma profonde gratitude concernant votre disponibilité et vos conseils.*

Abréviations par ordre d'alphabétique

ACG	Artérite à cellules géantes
CT	Tomodensitométrie à rayons X
CRP	C reactive protein
FUO	Fever of unknow origin
FOI	Fièvre d'origine indéterminée
IUO	Inflammation of unknow origin
PDC	Potential diagnostic clues
SOI	Syndrome inflammatoire d'origine indéterminée
TAP	Thoraco-abdomino-pelvien
TEP	Tomographie par émission de positons
TEP/CT	Tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie à rayons X
18-FDG	18F-Fluorodésoxyglucose

Les promoteurs et investigateurs du projet ne déclarent pas de conflit d'intérêt en lien avec le travail effectué.

SOMMAIRE :

INTRODUCTION page 07

1. Introduction générale	page 07
2. Historique des définitions des états inflammatoires inexplicés	page 08
3. Epidémiologie des états inflammatoires d'origine indéterminée	page 13
4. Rationnel sur la stratégie diagnostique en général	page 14
5. La notion de bilan minimal	page 16
6. Les quatre principales familles d'étiologies	page 19
7. Evolution et pronostic à long terme des états inflammatoires inexplicés	page 24
8. La notion de rentabilité diagnostique	page 25
- Réflexion générale	page 25
- Quelle rentabilité de l'examen clinique dans les états inflammatoires prolongés ? ...	page 26
- Quelle rentabilité de la biologie dans les états inflammatoires prolongés ?	page 28
- Quelle rentabilité de la paraclinique (hors biologie) dans les états inflammatoires prolongés ?	page 29
9. La stratégie diagnostique dans les cohortes prospectives :	page 32
- La cohorte de Kleijn aux Pays Bas, 1997	page 32
- La cohorte de Bleeker aux Pays-Bas, 2007	page 35
- La cohorte de Shonau en Allemagne, 2017	page 37
10. La TEP/ CT pour étudier les états inflammatoires persistants	page 40
- Introduction sur la TEP en médecine interne	page 40
- Rappels sur la technique de la TEP	page 41
- La TEP/CT pour étudier les phénomènes inflammatoires non tumoraux	page 42
- La rentabilité diagnostique de la TEP/CT dans les FOI et SOI	page 44

MATERIEL ET METHODE page 48

- Critères d'inclusion	page 48
- Critères de jugement et données recueillies	page 49
- Analyse statistique	page 50

RESULTATS page 52

- Statistiques descriptives	page 52
- Résultats concernant la TEP/CT	page 54
- Apport de la TEP/CT par rapport au scanner thoraco-abdomino-pelvien	page 56
- Délai diagnostique avec la TEP/CT	page 59
- Facteurs associés à la rentabilité diagnostique de la TEP/CT	page 60
- Apport de la TEP/CT lorsque le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'est pas rentable	page 63
- Performances diagnostiques de la TEP/CT	page 64

DISCUSSION page 65

- Rappel des résultats	page 65
- Mise en perspective des résultats avec la littérature	page 65
- Les forces et faiblesses de l'étude	page 69

CONCLUSION page 71

BIBLIOGRAPHIE..... page 72

RESUME..... page 77

INTRODUCTION GENERALE :

Le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (SOI) est une situation fréquente en médecine interne et qui peut déboucher sur tout un spectre de situations cliniques.

Bien que non rare, sa définition ainsi que sa prise en charge, ne sont pas standardisées.

Ses problématiques sont les suivantes :

- **La stratégie d'exploration n'est pas consensuelle.** Les différents groupes d'étude ne sont pas parvenu à valider une stratégie plutôt qu'une autre pour augmenter la rentabilité diagnostique ou diminuer le délai diagnostique. Pour simplement les citer, les principales stratégies étudiées sont : avec ou sans indices cliniques potentiels (ou potential diagnostic clues (PDC)), selon le scanner thoraco-abdominal ou non, selon la TEP-scanner ou non, ou selon le délai de réalisation de la TEP/CT.
- **Le délai diagnostique est souvent long,** de l'ordre de plusieurs semaines ou mois. Certains états inflammatoires récurrents mettent même des années à être bien caractérisés. La frustration pour le malade et les praticiens est souvent importante.
- **Les explorations paracliniques sont nombreuses.** Il est rare qu'un seul examen permette le diagnostic dans un état inflammatoire prolongé inexpliqué. Sans signe d'appel évident, on multiplie le nombre d'examens réalisés, avec en plus une probabilité pré-test faible (et donc une mauvaise rentabilité).
- **Les explorations paracliniques sont chères.** La multiplication d'examens paracliniques, d'hospitalisations, de transports médicaux, de prescription de techniques complexes a probablement un coût important. Cependant, celui-ci n'est pas bien connu.
- **Les explorations paracliniques sont potentiellement invasives, avec une rentabilité faible.** Allant parfois jusqu'à la laparotomie exploratrice (dans de rares cas heureusement).

INTRODUCTION : Historique des définitions des états inflammatoires inexpliqués

L'inflammation en tant que telle désigne une réponse d'abord innée et non spécifique, puis adaptative et spécifique de l'organisme à une agression. Cette réaction est médiée par l'intermédiaire de divers facteurs chimiques et de plusieurs familles de cellules plus ou moins spécialisées dans l'inflammation.

Le syndrome inflammatoire correspond au XXI^{ème} siècle, à l'ensemble des perturbations biologiques habituellement constatées au cours de la réaction inflammatoire systémique, sans être spécifique d'une cause particulière. Il se traduit plus concrètement pour le praticien par une variation des protéines dosables de l'inflammation et une modification de l'hémogramme.

En tant qu'entité clinique propre, les états inflammatoires d'origine indéterminée (fièvre d'origine indéterminée et syndrome inflammatoire d'origine indéterminée) ont finalement une longue histoire de démembrement nosologique.

Initialement, c'est le **concept de fièvre d'origine indéterminée ou d'origine inconnue** (*fever of unknow origin*) qui est proposé par Petersdorf et Beeson en 1961¹.

Les auteurs en donnent la définition suivante :

- **température supérieure 38,3 °C,**
- **durant plus de trois semaines**
- **et dont la cause reste indéterminée après une semaine d'hospitalisation avec des investigations appropriées**

La durée choisie de trois semaines correspondait au délai présupposé d'évolution spontanément favorable des viroses communes. Le choix de la durée d'une semaine d'hospitalisation correspondait à l'époque au délai moyen de réalisation des examens paracliniques communs (cités dans le papier princeps comme des explorations hématologiques et biochimiques de routine, des cultures bactériennes de sang et d'urines, le test à la tuberculine, la vitesse de sédimentation, la radiographie thoracique, l'urographie intraveineuse, quelques sérologies puis la laparotomie exploratrice).

Ces critères sont conservés par consensus pendant trente ans, jusqu'à ce que la définition de cette entité se heurte aux modifications des pratiques et l'expansion de la médecine ambulatoire.

Ces critères sont ainsi révisés en 1991 par Durack et Street², pour démembrer les différentes situations de fièvres inexpliquées. Cette nouvelle définition permet donc de différencier 4 situations :

- Les fièvres prolongées inexpliquées du patient neutropénique.
- Les fièvres prolongées inexpliquées liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Les fièvres prolongées inexpliquées nosocomiales.
- Les fièvres prolongées inexpliquées communautaires.

Il sera alors rappelé que l'épidémiologie des maladies infectieuses, inflammatoires et tumorales est très différente entre les quatre populations, de même que leur prise en charge thérapeutique (Par exemple : le délai d'introduction d'une antibiothérapie probabiliste pour une fièvre sans point d'appel ne sera pas le même entre un neutropénique aigu et chez un patient communautaire.)

Les précédents critères de Petersdorf et Beeson sont également rediscutés avec la modification de la durée des investigations. La notion d'ambulatoire apparaît pour la première fois :

- ***température supérieure 38,3 C,***
- ***durant plus de trois semaines***
- ***et dont la cause reste indéterminée après trois jours d'hospitalisation ou après trois visites externes avec des investigations appropriées***

Les « investigations appropriées » ne sont toujours pas précisées par les auteurs, hors l'échographie abdominale et la tomодensitométrie (TDM) qui font leur entrée dans le listing des examens paracliniques. D'ailleurs, ce listing d'examens paracliniques minimal à réaliser ne fait toujours pas l'objet d'un consensus. Le délai de 3 jours proposé correspondait au temps nécessaire pour réaliser la première batterie d'examen proposée.

Peu de temps après, les fièvres intermittentes (ou « récurrentes ») et les fièvres persistantes sont dissociées du tableau commun par Knockaert en 1993³. Il en donne la définition suivante :

- ***Fièvre répondant aux critères des fièvres d'origine indéterminée***
- ***Mais évoluant de manière épisodique***
- ***Avec au moins deux épisodes de fièvre séparés d'une phase d'apyrexie d'au moins deux semaines au cours de laquelle la maladie sous-jacente semble en rémission***

En effet, il avait été remarqué que les fièvres récurrentes ont également une épidémiologie différente des fièvres prolongées. Le taux de diagnostic est plus bas, et elles sont beaucoup plus associées aux fièvres récurrentes héréditaires (comme la fièvre méditerranéenne familiale par exemple).

Cette équipe néerlandaise continue à faire progresser la nosologie de ces fièvres prolongées en 1999. Une nouvelle définition est proposée par de Kleijn et Knockaert⁴. Elle a pour but d'élargir le cadre en incluant le syndrome inflammatoire avec ou sans fièvre, mais en étudiant les patients immunodéprimés à part.

- ***Température supérieure à 38,3 °C (ou absence de température mais signes d'inflammation à au moins 3 occasions).***
- ***Durant plus de trois semaines***
- ***Sans diagnostic après réalisation d'une batterie d'examen standard***
- ***Chez un patient non immunodéprimé.***

C'est la première fois dans la littérature que l'on essaie de donner une définition aux syndromes inflammatoires prolongés inexplicables sans fièvre. Par contre, cette définition ne semble pas avoir fait consensus auprès des praticiens, elle a été beaucoup moins utilisée dans les études après les années 2000. En effet, il n'était pas du tout prouvé à l'époque que l'épidémiologie, la stratégie diagnostique et le pronostic étaient le même entre une fièvre prolongée et un syndrome inflammatoire prolongé. De plus, il existe un chevauchement certain entre les deux populations de patients (associant fréquemment fièvre et syndrome inflammatoire).

La batterie d'examen standard de l'étude princeps de Knockaert comportait des examens biologiques biochimiques (protéines de l'inflammation, tests hépatiques, protéines de lyse musculaire), immunologique (antinucléaire, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), infectieux (hémocultures, bactériologie des urines, test à la tuberculine) et des imageries (radiographie pulmonaire, échographie abdominale). L'immunodépression était définie par un taux de globules blancs inférieur à 500/mm³, une sérologie pour le HIV positive, la prise de plus de 10mg/j de prednisone pendant au moins deux semaines, ou une hypogammaglobulinémie avec un taux d'IgG < 50% de la norme.

La notion d'une durée minimale d'exploration est abandonnée pour se simplifier à des critères plus pragmatiques et en insistant sur la qualité minimale de la prise en charge, notamment clinique. L'approche des différents praticiens devant une situation non standardisée peut être différente. L'équipement pour les explorations paracliniques entre les hôpitaux, peut l'être aussi.

Vanderschueren en 2003⁵ propose un concept voisin en parlant de « fièvre prolongée » (prolonged febrile illness).

- ***Tout patient fébrile depuis trois semaines***
- ***Hospitalisé pour ce même motif***

L'auteur reprend en fait les deux premiers critères de Durack-Street (donc une fièvre de plus de 3 semaines), sans inclure la notion d'examen paraclinique préalable à l'accord du terme « inexpliqué ou indéterminé ». Cette restriction dans la définition lui permet de publier une cohorte prospective de 290 patients. Il distinguera les diagnostics précoces (inférieurs à trois jours d'hospitalisation), intermédiaires (trois jours à une semaine d'hospitalisation) et tardifs (supérieur à une semaine d'hospitalisation). En fait, il ne restera « que » 98 patients classés « fièvre restant inexplicée après une semaine d'investigation ».

Cette définition n'a été que très peu reproduite dans les autres études, puisqu'il s'agit tout simplement ... d'un patient qui a de la fièvre et qui n'a pas été exploré. Donc encore loin d'être classé « inexplicée ».

Enfin, en 2009, Vanderschueren⁶ reprend la définition du syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (inflammation of unknown origin ou « IUO »), sur le même modèle que la fièvre d'origine indéterminée « FUO ».

- ***Une maladie durant au moins 3 semaines***
- ***Avec une température < 38.3° à plus de 3 occasions***
- ***Et des marqueurs de l'inflammation systémique élevés dans le sang***
 - ***Une CRP > 30mg/L (à au moins 3 occasions) et/ou***
 - ***Une VS corrigée accélérée (à au moins 3 occasions)***
- ***Avec un diagnostic restant incertain après une batterie d'investigations appropriées (sur 3 consultations ou une hospitalisation de 3 jours).***

Ainsi depuis, il existe une littérature étudiant ces fièvres d'origine inexplicée. Il existe cependant beaucoup moins de séries sur le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée spécifiquement (avec ou sans fièvre).

Empiriquement, la prise en charge semble être sensiblement la même. D'ailleurs, le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée semble également plus commun en médecine interne.

L'étude précédemment citée de Vanderschueren étudiait le devenir de ces deux populations de patients distinctement. De façon prospective, les auteurs ont comparé 57 patients avec syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (SOI) et 57 patients avec fièvre d'origine

indéterminée (FOI), appariés à 1:1 et ajustés sur les données épidémiologiques classiques (âge et sexe).

Les immunodéprimés et les nosocomiaux étaient exclus (HIV, neutropénie, hypogammaglobulinémie, corticothérapie +10 mg ou immunosuppresseur), de même que les fièvres récurrentes, dont on connaît les étiologies et les histoires un peu différentes.

Dans le groupe SOI, 35 patients étaient diagnostiqués à la fin de la prise en charge (61%). Les maladies inflammatoires non infectieuses étaient plus présentes (n=16). Dans le groupe FOI, 33 patients étaient diagnostiqués (58%).

On notait le même nombre d'infection et de néoplasie entre les deux groupes (p=0.43).

Le délai diagnostique était plus long dans le groupe SOI que dans le groupe FOI (29 (13–68) jours contre 13 (4–34) jours, p=0.009). La contribution du TEP-scanner au diagnostic était comparable (36% pour le SOI et 33% pour le FOI, p=0.83). On notait 7 décès (12%) dans chaque groupe dans la 1ere année. Enfin, 40% des tableaux restaient inexpliqués (pour mémoire 25 à 50% dans la littérature).

A ce jour, en 2018 le groupe d'étude des FUO⁷ considère le management des FOI identique à celui des SOI (mais en se référant toujours uniquement à l'étude de 2009). D'ailleurs, on observe de plus en plus de cohorte de malades comprenant des FOI avec des SOI⁸.

Au total :

- On retiendra que la définition du syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (SOI) est calquée sur celle de la fièvre d'origine indéterminée (FOI). La version la plus récente de la définition est celle Vanderschueren en 2009.

- A notre connaissance, il n'existe pas à ce jour d'étude plus solide comparant les modalités d'explorations et l'épidémiologie entre les SOI et les FOI.

INTRODUCTION : Epidémiologie des états inflammatoires d'origine indéterminée

La fréquence des états inflammatoires d'origine indéterminée n'est pas bien connue.

Nous possédons quelques données issues des études de cohorte des centres hospitaliers de différents pays. Cependant, la différence de prévalence des maladies entre les continents et les autres biais de recrutements empêchent probablement d'appréhender correctement l'épidémiologie de ces syndromes. En médecine de ville, les données sont quasiment inexistantes mais la prévalence est probablement faible puisque par définition ce syndrome nécessite une hospitalisation à visée diagnostique.

Concernant les FOI, si on regarde les rares grandes séries prospectives, celle de Klejn en 1997 rapporte une fréquence de 10.4 patients par an, par centre hospitalier universitaire (aux Pays-Bas). Celle de Bleeker en 2007 rapportait une fréquence de 7.2 patients par an dans son centre hospitalier universitaire. Selon Vidal⁹, elle pourrait représenter 1 à 2 cas par mois dans les centres hospitaliers universitaires en occident.

Une étude américaine¹⁰ retrouve 86 FOI sur 6250 consultations de maladies infectieuses d'un hôpital non universitaire soit 1,3 % des cas.

De façon plus récente, la cohorte prospective allemande de Shonau en 2017, qui mélange les FUO et les IUO, rapporte une incidence de 28 patients par an dans son centre hospitalier universitaire.

Une étude japonaise¹¹ rapporte une prévalence hospitalière de 2,9 %, avec 153 cas sur 5245 d'hospitalisation dans un service de médecine interne d'un centre hospitalier universitaire, sur une période de 10 ans. Soit environ 15 patients par an.

Dans l'expérience du service de médecine interne du CHU d'Amiens, la tendance est d'une douzaine de **patients par an** (incidence sur 13 ans, tirée de la liste de patients utilisée pour réaliser l'étude).

Si les situations de syndrome inflammatoire et/ou fièvre prolongée sont communes à l'interniste, leur stratégie d'exploration paraclinique n'est cependant pas standardisée. Les pratiques selon les centres et les pays, l'expérience des praticiens et l'accès aux outils d'explorations paracliniques sont toutes différentes. De plus, comment couvrir plus de 200 maladies complètement différentes avec un seul algorithme ?

De même, la prévalence des étiologies varie :

- selon l'âge : (Par exemple la maladie de Horton qui concerne parfois 10% des fièvres d'origine indéterminée du sujet de plus de 55 ans, mais 0% en dessous de vingt ans.
- selon la localisation géographique : ici, on pourra prendre pour exemple la tuberculose ou la fièvre Q.
- avec le temps qui passe. En effet en cinquante ans, l'épidémiologie s'est modifiée, notamment pour les pathologies infectieuses. Les moyens diagnostiques ont aussi évolué, pouvant rendre plus faciles des diagnostics auparavant difficiles.

Les données de la littérature scientifique sont difficiles à extrapoler au cas toujours unique du patient venant consulter avec sa fièvre et/ou son syndrome inflammatoire. Les définitions des états inflammatoires et les populations choisies sont souvent différentes comme on l'a montré précédemment. De ce fait, la reproductibilité des conclusions tirées pour chaque étude est très mauvaise. Les méta-analyses sont également très difficiles à interpréter, voir non interprétables (par exemple une méta-analyse récente rassemble des patients avec des critères diagnostiques différents, des adultes, des enfants, des patients nosocomiaux ...). ¹²

Quelques publications¹³ proposent une stratégie codifiée, mais qui finalement ne semblent pas diminuer la prévalence des états inexplicés. Nous verrons que les différentes analyses multicentriques prospectives ne permettent pas encore de conclure sur la place exacte des examens paracliniques, c'est-à-dire s'il faut réaliser la TEP/CT ou non, et quand le prescrire exactement dans la prise en charge.

Ce qui est peut-être dommage, c'est que toutes ces stratégies étudiées ne font généralement pas de comparatif sur le délai diagnostique, et encore moins sur le coût (on parlera bien sûr du coût en dépense de santé, mais aussi en iatrogénie). Si nous n'arrivons pas encore à établir un diagnostic pour tous les patients avec SOI, il faut probablement alors essayer d'en raccourcir le délai diagnostique, en utilisant la stratégie la moins chère et la moins iatrogène possible.

Au total :

- Les études de cohorte sur le sujet ne comparent presque jamais le délai diagnostique et le coût des stratégies, alors qu'elles sont l'une des problématiques principales des états inflammatoires d'origine indéterminée.

INTRODUCTION : La notion de bilan étiologique minimal

La notion d'un bilan minimal d'exploration paraclinique est proposée dès 1961 par Peterson¹, puisqu'il permet au patient d'être classé dans la « fièvre d'origine indéterminée » si celui-ci est négatif. Ce bilan s'est modifié au cours des années en parallèle du progrès médical (tableau 1).

Ce bilan comprend :

Une analyse dite exhaustive de l'anamnèse et de l'examen clinique. De Kleijn propose même systématiquement dans son protocole prospectif un ré-interrogatoire et un nouvel examen clinique en milieu « spécialisé ». Le but est triple :

- vérifier qu'aucun point clé de l'anamnèse n'a été omis
- rechercher un signe sémiologique non immédiatement apparent mais pour lequel l'interniste a probablement plus d'expérience dans son interprétation (appelé « *potentially diagnostic clue* » (PDC))
- pour commencer à cibler la prescription paraclinique sur les premières hypothèses générées par l'observation.

Cette « évidence » de prise en charge dans la pratique courante n'a pas parfaitement prouvée son efficacité dans la littérature.

En effet, dans la cohorte prospective de Kleijn²⁶ en 1997, l'équipe cherchait à savoir s'il y avait une différence de rentabilité diagnostique entre une FOI avec indices cliniques potentiels (*Exemple : j'ai un antécédent de valvulopathie aortique et je me suis fait arracher une dent il y a 2 semaines. Il y a donc une probabilité non négligeable que mon syndrome inflammatoire soit en rapport avec une endocardite aigue infectieuse*) et une FOI sans aucun indice. Malheureusement, aucune conclusion n'a été possible sur ce critère de jugement car l'effectif des FOI sans indices cliniques était trop faible (presque nul). C'est d'ailleurs sur cette même étude qu'il avait été rapporté un nombre important de faux positifs cliniques (80% dans la série, mais pour une moyenne de 15 indices cliniques par patients !).

Il est proposé ensuite une batterie d'examens dits de « routine » avec l'hémogramme, les tests hépatiques, le ionogramme sanguin et les protéines de l'inflammation. On sait déjà depuis les premières études de cohorte sur le sujet qu'aucun de ces éléments ne fait le diagnostic seul dans cette pathologie (par définition encore une fois).

Les explorations infectieuses sont souvent les hémocultures périphériques, la mise en culture des urines et le test à la tuberculine (*d'ailleurs, quid des techniques « Interferon Gamma Releasing Assay » ?*).

Puis des imageries « de débrouillage » sont proposées avec la radiographie thoracique et l'échographie abdomino-pelvienne. Aujourd'hui, le scanner thoraco-abdomino-pelvien est souvent prescrit d'emblée.

Tableau 1 – bilan étiologique minimal selon les définitions, pour pouvoir classer le patient dans l'entité syndromique des FOI.

Bilan minimal proposé dans les critères diagnostiques

Petersdorf et Beeson en 1961

Explorations hématologiques et biochimiques de routine, des cultures bactériennes de sang et d'urines, le test à la tuberculine, la vitesse de sédimentation, la radiographie thoracique, l'urographie intra-veineuse, quelques sérologies puis la laparotomie exploratrice

Durack et Street en 1991

Idem, avec l'échographie abdominale et la tomодensitométrie(TDM) qui font leur entrée dans le listing paraclinique

Kleijn et Knockaert en 1999

La batterie d'examen standard de l'étude comportait des examens biologiques biochimiques (protéines de l'inflammation, tests hépatiques, protéines de lyse musculaire), immunologique (antinucléaire, anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), infectieux (hémocultures, bactériologie des urines, test à la tuberculine) et des imageries (radiographie pulmonaire, échographie abdominale).

Voici un résumé (tableau2) des examens considérés comme devant avoir été faits avant de parler de FOI (tiré d'une revue de la littérature de 1996 à 2003 par Gaeta en 2006) ¹⁴

Tableau 2 - bilan étiologique minimal nécessaire pour les FOI dans les séries de 1995 à 2004

	Handa, 1996	De Kleijn, 1997	Kejariwal, 2001	Vanderschueren, 2003	Zhiyong, 2003	Tabak, 2003
Tests sanguins de routine, hémogramme, hémocultures, radiographie pulmonaire	X	X	X	X	X	X
Recherche de paludisme	X		X			X
ECBU	X	X		X		X
Echographie hépatique		X		X	X	
IDR		X			X	X
Coproculture		X			X	X
Sérologies infectieuses		X	X	X	X	
Recherche de sang dans les selles		X				X
ECG		X			X	
ECBC		X		X		X
Sérologie VIH					X	
AAN		X				
Facteur rhumatoïde		X				

INTRODUCTION : Les quatre principales familles d'étiologie

Historiquement, il était décrit plus de 200 causes d'état inflammatoire prolongé auxquelles il était ajouté ponctuellement diverses étiologies plus ou moins rares.

Il faut bien comprendre que les états inflammatoires prolongés ne sont pas spécialement la traduction d'une maladie rarissime. L'expérience montre qu'ils sont plus souvent l'expression atypique d'une pathologie commune aux praticiens. Cependant la littérature abonde de cas cliniques très isolés, de maladies rares se révélant sur le même mode.

Les états inflammatoires prolongés semblent quasiment toujours classés en 5 familles¹⁵ dans la littérature (tableau 3) :

- **Les maladies infectieuses (*environ 20-25%*)**
- **Les maladies tumorales / hématologiques malignes (*environ 10-15%*)**
- **Les maladies inflammatoires non infectieuses** (rassemblant les maladies auto-immunes spécifiques d'organe ou non spécifique d'organe). (***Environ 25-35%***)
- **Les autres** (non infectieux, non tumoral, non auto-immun. Par exemple les thromboses, les nécroses, les corps étrangers, la pathomimie, les fièvres médicamenteuses, etc.)
- **Les sans diagnostics** à la fin de la prise en charge initiale (***environ 25-35 %***)

Tableau 3 – répartition des étiologies des FUO dans les grandes cohortes de 1961 à 2013.

Auteur, année de publications	Période d'étude	Nombre de patients	Sans diagnostic (%)	Infections (%)	Néoplasies (%)	Maladies inflammatoires (%)
Petersdorf, 1961	1952-1957	100	9	39.6	20.9	18.7
Larson, 1982	1970-1980	105	16.2	36.4	37.5	14.8
Barbado, 1984	1968-1980	133	21.8	39.4	25	19.2
Knockaert, 1992	1980-1989	199	25.6	30.4	9.5	31.1
Likuni, 1994	1982-1992	153	11.8	32.6	16.3	34.8
De Kleijn, 1997	1992-1994	167	31.1	37.4	18.3	33
Tabak, 2003	1984-2001	117	13.7	39.6	21.8	28.7
Vanderschuere, 2003	1991-1999	223	43.9	25.6	19.2	36.8
Zenone, 2006	1999-2005	144	25.7	30.8	13.1	35.5
Hot, 2009	1995-2005	280	32.8	15.9	30.3	40.2
Naito, 2013	2011	121	23.2	30.1	19.9	39.7

On notera que la prévalence de chaque famille s'est modifiée en cinquante ans (tableau 4). Depuis les années 1950, on observe, tous âges confondus, une diminution régulière des causes infectieuses et néoplasiques. Les fièvres sans diagnostic et les causes inflammatoires semblent stables au cours du temps. Mourad¹⁶ et al, ont repris 11 études publiées entre 1952 et 1994, comptant environ 1000 cas au total, et montrant une diminution progressive des causes infectieuses (36 % dans les années 1950 contre 24,5 % dans les années 1990) et néoplasiques (19 % dans les années 1950 et 14 % dans les années 1990) ainsi qu'une progression des MINI (18%versus 23,5 %) et des cas non diagnostiqués (9 % versus 30 %). Ces tendances sont retrouvées dans d'autres séries récentes. Il était précisé à l'époque qu'appliquer les critères de Petersdorf ou de Durack ne modifiait pas la répartition des différents groupes.

Cette modification à la baisse des prévalences des maladies infectieuses au cours des FUO est peut-être la conséquence du progrès technologique médical (notamment dans l'analyse et l'objectivation des germes, et la précision des techniques modernes comme la biologie

moléculaire par exemple) et probablement de la modification des prévalences de ces maladies dans nos pays.

Tableau 4 – évolution des prévalences des causes de F.U.O. selon Mourad.

	Causes infectieuses (%)	Causes néoplasiques (%)	Causes inflammatoires (%)	Autres causes (%)	Restant inexpliquées (%)
1950	36	19	18	18	9
1970	30.8	23.9	15.1	13	17.2
1980	29	15.6	25.4	12.7	17.3
1990	24.5	14.5	23.3	7.5	30

Bien sûr, la prévalence de certaines pathologies, notamment les pathologies infectieuses, est dépendante de la région⁹. Ainsi les données d'une méta-analyse¹⁴ de 11 séries (comportant un total de 1488 cas) de F.U.O. entre 1995 et 2004 montrent ces variations de prévalence des causes infectieuses. La prévalence des infections variait selon le contexte épidémiologique. En Europe, les infections représentent 19,4 % des diagnostics, 47,8 % au Moyen-Orient, 43,2 %, en Extrême-Orient et de 52 à 59 % en Turquie.

L'objectif de l'exposé n'est pas de refaire une liste exhaustive des étiologies connues des F.U.O. et des I.U.O. On rappellera quelques notions importantes :

Concernant les maladies infectieuses

Les principales causes bactériennes semblent être les fièvres canaliculaires (colique, biliaire, urinaire), les causes profondes localisées (dentaires, osseux), les infections sur matériel (vasculaire, orthopédique), les thromboses septiques (mésentérique, jugulaire), les corps étrangers (stérilet, plaque). L'endocardite, surtout sur matériel prothétique ou sur cœur droit¹⁷, est un classique des états inflammatoires prolongés. Les infections par les germes dits « intracellulaires », les tuberculoses non pulmonaires et la maladie de Whipple viennent ensuite.

Les viroses les plus retrouvées sont les primo-infections ou les récurrences prolongées à EBV et CMV¹⁸. Les parasitoses sont rares (leishmaniose, paludisme).

Concernant les maladies tumorales et les hématologiques malignes

Leur fréquence au sein des états inflammatoires persistants tend à diminuer. L'importante série danoise¹⁹ (comportant 43 205 patients explorés pour une fièvre d'origine indéterminée) retrouvaient 9% de néoplasie, avec en tête d'affiche les lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens, les tumeurs solides hépatiques, rénales et coliques.

Concernant les maladies inflammatoires non infectieuses

Les étiologies y sont très nombreuses, et beaucoup plus rares. Néanmoins, l'artérite à cellules géantes peut représenter jusqu'à 10% des états inflammatoires inexplicables des sujets de plus de 55 ans. Certaines séries remarquent une prévalence non négligeable de maladie de Still de l'adulte chez les sujets plus jeune. Mais cette notion n'est pas retrouvée par tous les auteurs.

Concernant les « autres causes »

Elles intègrent du coup l'ensemble des pathologies non tumorales, non maladies inflammatoires non infectieuses et non infectieuses : les thromboses, les anévrismes, les arthropathies microcristallines, les embolies de cholestérol, les réactions d'hypersensibilités, les maladies métaboliques lysosomales, les maladies endocrinologiques, la pathomimie, etc.

De façon plus pragmatique, il reste des pathologies dont la prévalence au sein des FUI est plus importante. On se devra donc probablement de les explorer systématiquement s'il n'y a pas d'indice clinique évocateur.

Ainsi, selon Zenone, 13 maladies regroupent 68 % des diagnostics établis (données tirées de la série de 106 patients de tout âge²⁰). Table 1.

Table 1 – Maladies responsables de 68% des diagnostics de FUI.

<i>Primo-infection à cytomegalovirus de l'immuno-compétent</i>	<i>Thermopathomimie</i>
<i>Fièvre Q</i>	<i>Hyperthermie habituelle</i>
<i>Infection à Epstein-Barr virus</i>	<i>Maladie de Horton</i>
<i>Lymphome</i>	<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>
<i>Maladie de Still de l'adulte</i>	<i>Périartérite noueuse</i>
<i>Lupus érythémateux systémique</i>	<i>Adénocarcinome colorectal</i>
<i>Sinusites et infections dentaires occultes</i>	

Pour Vanderschueren⁵, les lymphomes, les vascularites, la tuberculose, le lupus systémique, les endocardites et les virus EBV-CMV représentent 50% des étiologies.

Concernant les causes restant inexpliquées :

Elles semblent de plus en plus fréquentes avec le progrès diagnostique en infectiologie (tableau 5⁹). La prévalence de ce groupe n'est pas négligeable. Selon les données les plus récentes, les cas de FOI restant non diagnostiqués après les explorations paracliniques²⁰ représenteraient entre 9 et 50%. Les cas de SOI non diagnostiqués serait de 11-60%⁶⁻²¹

Tableau 5 – Prévalence des groupes de patients restant sans diagnostic dans les différentes cohortes.

Cohorte originale	Période d'étude	Population de l'étude	Sans diagnostic (%)
<i>Petersdorf, 1961</i>	1952-1957	100	9
<i>Larson, 1982</i>	1970-1980	105	16.2
<i>Barbado, 1984</i>	1968-1981	133	21.8
<i>Knockaert, 1992</i>	1980-1989	199	25.6
<i>Lortholary, 1992</i>	1981-1988	103	16.5
<i>De Klein, 1997</i>	1992-1994	167	31.1
<i>Vanderschueren, 2003</i>	1990-1999	185	53
<i>Zenone, 2006</i>	1999-2005	144	25.7
<i>Bleeker, 2006</i>	2003-2005	73	51

Le pronostic de ce groupe fera l'objet d'un chapitre à part (cf. page YY).

Au total :

- La prévalence des étiologies se modifie avec le temps et la région mais actuellement en Occident les infections représentent 25% des causes de FOI, les cancers 15% et les maladies inflammatoires 35%. Le taux de FOI inexpliqué reste élevé.
- Même si plus de 200 pathologies sont associées à ce syndrome, on retrouve toujours la même dizaine de pathologies dans la majorité des cas.

INTRODUCTION : Evolution et pronostic à long terme des états inflammatoires inexpliqués

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que le taux d'états inflammatoires restant inexpliqués après l'ensemble des explorations demeure élevé, entre 10 et 50 %.

Cependant, ces états ne semblent pas de mauvais pronostic lorsque l'on étudie le suivi.

Dans l'étude de Perrin²², le suivi des 46 malades inclus pour syndrome inflammatoire d'origine indéterminée retrouvait 30% de régression spontanée, 30% de persistance au long cours et 30% de diagnostic tardif fait sur le suivi, avec une seule hémopathie maligne (dans cette étude, les diagnostics étaient essentiellement des connectivites et des endocardites). Le suivi moyen était de 5 ans, et dans tous les cas supérieurs à 1 an. On notait également 7 décès, dont 6 ne semblaient pas liés à l'état inflammatoire chronique.

Dans une ancienne série de Knockaert²³, 49 des 199 patients hospitalisés pour F.U.O. restaient sans diagnostic. Quatre-vingts pourcents présentaient une évolution favorable. Aucune pathologie maligne n'avait été retrouvée secondairement.

Deux anciennes études françaises sur le suivi des syndromes inflammatoires persistants retrouvaient – Pour la 1ère étude²⁴ : 23 malades suivis pendant 3 ans avec 50% de diagnostics tardifs (maladies chroniques inflammatoires essentiellement), 40% d'évolution spontanément favorable et 10% persistants inexpliqués. Aucun cancer de révélation tardive.

- Pour la 2ème étude²⁵ : 52 malades, avec 40% de diagnostics tardifs (mais 7 cancers), 40% d'évolution spontanément favorable et 20% persistants inexpliqués également.

Dans la cohorte prospective de Bleeker¹³, 37 des 73 patients hospitalisés pour une fièvre d'origine indéterminée n'étaient pas diagnostiqués après plusieurs séries d'examen paracliniques. Seize d'entre eux ont évolué favorablement, 15 d'entre eux persistaient encore avec un recul de médian de 12 mois. On notait un seul décès de cause inconnue. Aucune néoplasie ne s'était révélée.

Au total : le pronostic des états inflammatoires d'origine indéterminée non diagnostiqués n'est pas bien documenté mais ne semble ni péjoratif, ni à fort risque de néoplasie.

INTRODUCTION : La notion de rentabilité diagnostique

Il est régulièrement rappelé dans la littérature que les états inflammatoires inexpliqués sont de véritables « challenges diagnostiques », puisqu'ils mobilisent une association importante de raisonnement clinique, d'analyse biochimique, hématologique, sérologique, radiologique, scintigraphique, endoscopique etc.

Il n'existe pas d'examen de référence pour diagnostiquer la pathologie derrière laquelle se cache le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée. Il en existe peut-être pour l'une des 220 pathologies associées à ce syndrome, mais nous ne pouvons pas le savoir initialement.

Il a donc toujours été question de trouver le ou les examens les plus rentables pour faire le diagnostic. La probabilité de positivité d'un examen est aussi dépendante de la prévalence de la maladie dans la région étudiée.

Cependant, si l'on considère que l'état inflammatoire inexpliqué persistant est une manifestation atypique d'un problème fréquemment rencontré, la rentabilité diagnostique des explorations paracliniques de base va être élevée. On prendra l'exemple hypothétique d'une pneumopathie infectieuse, se traduisant uniquement par une fièvre et un syndrome inflammatoire. Le scanner thoracique semblera très rentable.

Si l'on considère que l'état inflammatoire inexpliqué persistant est une manifestation (rare ou non) d'une maladie rare et plus insidieuse, la probabilité d'une rentabilité diagnostique forte, en prescrivant un examen d'exploration non spécifique, est finalement très faible. C'est ce qu'on appelle la probabilité pré-test. De plus, cette notion est également associée à la prévalence de la maladie.

Est-il utile par exemple de prescrire un arsenal de sérologie comme celle de la fièvre Q, chez un parisien, restant toute la journée dans son appartement ou dans un bureau, et qui ne sort jamais de son pays ? La probabilité pré test est très faible. La rentabilité diagnostique est probablement presque égale à zéro.

La multiplication d'examens ayant une probabilité pré-test basse, dans une région où les prévalences des pathologies recherchées sont rares, augmente aussi le risque de faux positif.

Et il n'est pas tant le problème d'avoir un faux positif. Il est aussi question de son interprétation et de ses conséquences sur le patient (nouvelles explorations, nouvelles hospitalisations, traitements d'épreuve et sa iatrogénie) ou sur la société (le coût des soins).

Toutes ces notions sont parfaitement démontrées dans la littérature concernant les FUO et les IUO (hormis la iatrogénie et les faux positifs, dont on parle beaucoup moins).

Quelle rentabilité de l'examen clinique dans les états inflammatoires prolongés ?

L'interrogatoire du malade et son examen clinique sont bien sûr, les premiers temps les plus importants de l'exploration d'un état inflammatoire prolongé.

Dans les différentes définitions des fièvres d'origine indéterminée, et notamment celle de Klein⁴, il est toujours proposé un interrogatoire approfondi, questionnant toutes les habitudes de vie, les professions exercées, les voyages, les animaux, les relations sexuelles et les évènements de vie. L'examen clinique devrait comporter systématiquement des touchers pelviens et une palpation des artères temporales. Les conditions et techniques de prise de la température au domicile doivent être interrogées. Et les médicaments inducteurs de fièvre médicamenteuse doivent être suspendus lorsque la situation le permet.

Cependant, les études et les équipes ne sont pas d'accord entre elles pour cibler la recherche étiologique sur les indices cliniques potentiels (« potential diagnostic clues » ou « PDC ») issues de l'examen clinique et de l'interrogatoire.

Dans une revue de la littérature de 1995 à 2004¹⁴, les diagnostics obtenus chez les patients avec PDC étaient significativement plus élevés que les patients sans PDC (72% vs 30%, $p=0.013$). (A noter que cette revue de la littérature proposait de colliger les statistiques d'étude de cohorte sur les FOI de régions très différentes, comme l'Asie, le bassin méditerranéen et le nord de l'Europe).

On remarquait aussi que ces PDC étaient présents dans 97% des fièvres d'origine indéterminée de la série de 167 patients de Kleijn²⁶. Ce taux élevé de PDC n'est pas retrouvé chez les autres auteurs. Souvent même non mentionné, traduisant encore une fois l'hétérogénéité des pratiques et aussi ... l'expérience du clinicien.

En regardant de plus près les pratiques cliniques proposées par l'auteur, les PDC sont recueillies avec un deuxième interrogatoire effectué en milieu spécialisé, un deuxième examen clinique stéréotypés adapté à l'âge, le milieu géographique du patient et la surveillance clinique attentive sur une semaine. D'ailleurs, ce recueil « spécialisé » d'indice clinique est proposé par l'auteur devant tout FOI (donc après la biologie standard, les cultures et l'imagerie scannographique) avant même d'aller plus loin dans les explorations à l'aveugle (endoscopie, scintigraphie, biopsie, etc). Puis l'auteur propose de toujours continuer à cibler la paraclinique sur les PDC (ou l'apparition éventuelle de ceux-ci pendant l'hospitalisation).

Sur ces 97% des patients ($n=162$) avec des pistes potentielles cliniques, 36% ($n=61$) étaient finalement fausses et 32% ($n=53$) étaient compatibles avec le diagnostic retrouvé (pour mémoire, 29% ($n=48$) étaient un mélange de vraies et de fausses pistes).

Chez les patients qui n'avaient aucun indice clinique, ou alors de faux indices, les étiologies retrouvées étaient des vascularites granulomateuses avec polyangeite, polyangéite microscopique, cryoglobulinémie), de la pathomimie, des fièvres médicamenteuses et des endocardites.

On comprendra alors les recommandations de l'auteur et de son centre d'étude des FUI sur les publications suivantes, concernant l'intérêt de vérifier les conditions de prise de la température, de suspendre les médicaments inducteurs, et de proposer une recherche de cryoglobuline très rapidement dans la stratégie.

Ces données de rentabilité basées uniquement sur la clinique ont été comparées, dans la même cohorte, à la rentabilité des examens paracliniques selon la présence ou non de PDC. Chez les sujets qui n'avaient pas de PDC, l'échographie cardiaque, les examens scintigraphiques, le myélogramme, les sérologies bactériennes, les anti-nucléaires et la biopsie hépatique n'étaient jamais rentable. Cependant le ratio de vraisemblance des diagnostics avec PDC n'était pas significativement supérieur au diagnostic sans PDC.

Dans l'étude des 73 FOI de Bleeker-Rovers¹³, la pertinence des signes cliniques pour le diagnostic de fièvre d'origine indéterminée a été étudiée. Des PDC ont été trouvés chez 100% des patients (avec en moyenne 15 indices cliniques par patient). Dans 19% des cas, ces hypothèses fondées sur la clinique seule ont été pertinentes pour le diagnostic. Mais aucun signe clinique pris isolément n'a conduit directement au diagnostic et chez tous les patients présentant des indices cliniques conduisant au diagnostic, il existait aussi des signes confondants. Dans 81 % des cas, les indices cliniques étaient source d'erreur.

Enfin, les indices cliniques les plus rentables étaient la reprise de l'anamnèse, les signes dermatologiques, la perte de poids, le déficit musculaire et les douleurs localisées.

Lors de notre revue de la littérature, il n'a pas été retrouvé d'autres cohortes que celles du groupe d'étude des FOI s'intéressant à la pertinence des PDC et à leur nombre par patient. Le nombre important d'indices cliniques potentiels retrouvés chez ces auteurs nous semble assez éloigné de notre pratique.

Au total :

- La rentabilité diagnostique d'un interrogatoire et d'un examen clinique spécialisé et répété semble élevée dans la littérature (19% pour le GEFUI), bien que curieusement très peu étudiée. Il y a très peu d'examen paracliniques qui soient aussi rentables.
- La probabilité de trouver un diagnostic semble plus élevée si un PDC est retrouvé.

Quelle rentabilité de la biologie dans les états inflammatoires prolongés ?

La « biologie » isolée au sens large est quasiment toujours peu rentable²⁶ dans la littérature pour explorer les états inflammatoires inexpliqués lorsqu'il n'y a pas de signe d'appel. Il est très rare qu'un seul marqueur permette le diagnostic définitif.

Les sérologies virales et les sérologies contre les germes intra cellulaires rares sont très peu rentables si il n'y a pas d'indice clinique. La valeur prédictive positive est donc toujours effondrée. Dans l'étude de Lortholary²⁷, son apport diagnostique variait entre 1 et 7%.

Les cultures bactériennes des urines et du sang sont typiquement dites non rentables et ne contribuent pas au diagnostic des états inflammatoires prolongés dans les séries. Cependant, les infections à cultures bactériennes positives sont souvent bruyantes, de diagnostic plus rapide et ne seront donc pas incluses dans les critères de FOI ou SOI.

Certaines prescriptions sont plus rentables¹³, mais le taux de fausses pistes augmente aussi parallèlement : le bilan endocrinien thyroïdien, la ferritinémie, l'angioconvertase, les marqueurs immunologiques non spécifiques et la cryoglobulinémie.

Le cas des marqueurs génétiques des maladies auto-inflammatoires génétiques pour les fièvres récurrentes est un cas particulier qui n'intéressera pas le cas de notre étude.

La perturbation du bilan hépatique n'est pas rare dans les états inflammatoires prolongés (27% dans la série de Bleeker-Rovers). Mais sa contribution finale au diagnostic est faible (4%).

L'apport diagnostique du profil protéique a été étudié par l'équipe de Besançon²⁸ dans le cadre spécifique du syndrome inflammatoire inexpliqué (cohorte de 95 malades sur 1 an). Selon l'auteur, l'aide diagnostique a été de 21%, en dépistant les entités syndromiques biochimiques élémentaires (hémolyse, cholestase, etc).

Quelle rentabilité de la paraclinique (hors biologie) dans les états inflammatoires prolongés ?

Concernant le scanner thoraco-abdomino-pelvien, les données sur sa rentabilité diagnostique n'ont été étudiées que dans le cadre des fièvres d'origine indéterminée. Son apport diagnostique est affiché entre 17 et 20%¹³. Son taux de détection d'anomalies qui n'auront aucun rapport avec le diagnostic final est élevé (47% de faux positifs dans l'étude prospective de Bleeker¹³ sur les 73 malades).

Concernant la biopsie des artères temporales, la fréquence de l'artérite à cellules géantes (ACG) dans une forme fébrile pure ou inflammatoire pure (plus ou moins avec aortite) semble élevée dans les séries. Il peut être retrouvé dans les séries presque 10% de prévalence parmi les plus de 55 ans. Knockaert retrouvait même 17% d'ACG²⁹ dans sa cohorte de fièvre d'origine indéterminée du sujet âgé. Il est souvent conseillé par bon nombre d'auteurs, dont le groupe d'étude des FUI, d'aller très rapidement à la biopsie d'artère temporale chez les plus de 55 ans (avant la TEP/CT, ou même après le cas échéant).

Concernant le panoramique dentaire et /ou le scanner des sinus, on y retrouve très fréquemment des anomalies (30% dans la série de Knockaert²⁹), mais elles ne sont liées au diagnostic final que ponctuellement.

Concernant les autres examens scintigraphiques, la scintigraphie au gallium possède un apport diagnostique très variable selon les séries, entre 7.4 et 29%³⁰.

Concernant la fibroscopie bronchique, elle est très peu utilisée en systématique dans les séries. Elle doit probablement être prescrite devant de potentiels indices diagnostiques (par exemple le tabagisme ou la suspicion d'une granulomatose).

Concernant les endoscopies digestives, la rentabilité diagnostique semble faible. Elles peuvent être plus rentables en présence d'indices cliniques potentiels comme l'anémie ferriprive. Malgré cela, ces examens restent proposés rapidement dans l'algorithme diagnostique, au vu de la prévalence élevée des lésions précancéreuses et cancéreuses colorectales dans la population. Par ailleurs, le nombre d'étiologies digestives infectieuses, inflammatoires et tumorales responsables de FOI sont assez nombreuses.

Concernant les explorations médullaires :

Dans les états inflammatoires chroniques, en l'absence d'élément d'orientation, le myélogramme sans caryotype n'est pas rentable du tout (*voir paragraphe ci-dessous*). De même que la myéloculture systématique pour rechercher une mycobactérie (sauf peut-être si la prévalence de la tuberculose est très élevée dans la région étudiée). Le caryotype est peut-être même plus rentable (maladie auto-inflammatoire neutrophile associée aux myélodysplasies débutantes) dans les états inflammatoires prolongés, mais ces entités sont de descriptions récentes ; elles sont encore peu détaillées dans les séries³¹.

D'ailleurs, dans la série de Bleekers¹³, la réalisation d'un myélogramme n'a permis de faire aucun diagnostic.

L'apport diagnostique de la biopsie ostéo-médullaire est supérieur au myélogramme pour l'exploration des FOI. On lui prêtait un apport diagnostique entre 15 et 20%³² avant l'ère du TEP/CT. Elle est utile au diagnostic des lymphomes, des métastases de carcinome, de leishmaniose ou de mastocytose. Elle peut participer à la discussion lors qu'il est retrouvé un granulome ou des stigmates d'activation macrophagique.

De façon plus récente, Hot³³ l'a évaluée dans les syndromes inflammatoires prolongés spécifiquement, avec un apport diagnostique entre 11 et 26%. La présence d'une thrombopénie d'une hyperlymphocytose et d'une élévation des LDH semblait être prédictive d'une meilleure rentabilité.

Concernant la biopsie hépatique, Il y a trois cas de figures.

- Quand il est retrouvé une masse hépatique à l'imagerie, la biopsie est bien sûr très rentable.
- En l'absence masse, que le bilan hépatique soit perturbé ou non, l'examen l'est drastiquement moins. Il n'est plus proposé par certains auteurs devant une balance bénéfice risque en défaveur de sa réalisation. On y recherche principalement des granulomes³⁴ (tuberculeux ou non).

Dans la série de Hot³⁵, il avait été proposé une PBH chez 20 patients. La présence d'une cytolyse n'était pas prédictive de la rentabilité de l'examen (P = 0,6) tout comme la présence d'une cholestase (p = 0,08). La biopsie hépatique était anormale dans 12 observations, mais elle n'a permis le diagnostic que dans deux cas, il s'agissait de métastases d'un carcinome bronchique et d'un cancer colique.

Le tableau 6 fait le récapitulatif ***de l'apport diagnostique des différentes explorations dans les états inflammatoires inexpliqués.***

Tableau 6 – apports diagnostiques des différents examens paracliniques prescrit lors de l'exploration des FOI ou SOI. D'après les études déjà citées de Kleijn, médecine, 1997 ; Bleekers, Médecine 2007 ; Schönau, Ann Rheum Dis 2017 ; Hot A, Rev Med Int 2006 ; Dupont Rev Mkd Inteme 1997

Technique	Apport diagnostique général	Note
Clinique	19-31%	36-80% de faux positifs
Sérologies bactériennes intra-cellulaires hors zone prévalente	<1%	(Hors zone prévalente) Exception pour la sérologie Yersinia, 3% de rentabilité (mais résultat éloigné de notre expérience)
Sérologies <i>herpesviridae</i>	Entre 3-7 %	Probablement beaucoup plus pour l'EBV et le CMV
Hémocultures	4.7%	
Coproculture	0%	
Test à la tuberculine	2.4- 6%	
Cryoglobuline	3% sans signes cliniques 50% avec signes cliniques	
Perturbation des tests hépatiques	4%	
Electrophorèse des protéines sériques	3%	
Antinucléaire	2-10%	Avec le triple de faux positifs
ANCA	3-8%	Avec le double de faux positifs
Scanner thoracique et abdominal	17-20%	Avec 30-47% de faux positifs
Biopsie des artères temporales du +55 ans	7-17%	
Panoramique dentaire	<1%	Avec 30% de lésions sans rapport avec le diagnostic
Fibroscopie gastrique	<1%	
Coloscopie totale	5%	
Echographie cardiaque	8%	
Myélogramme seul	<1%	
Myéloculture	<1%	
Myelogramme avec typage et caryotype	?	Peut-être plus rentable que le myélogramme seul
Biopsie médullaire	15-20%	
TEP couplée au scanner	Entre 20 et 60%	
Biopsie hépatique (sans masse tumorale sur le foie)	5.8- 8%	Beaucoup de lésions non spécifiques Taux de complication non négligeable
Biopsie ganglionnaire d'une adénopathie suspecte	45%	

INTRODUCTION : La stratégie diagnostique dans les cohortes prospectives :

Nous rapportons ici quelques stratégies diagnostiques utilisées dans des études prospectives portant sur les FOI et SOI.

1. La cohorte de Kleijn²⁶ aux Pays Bas, 1997

Les auteurs avaient mené une étude de cohorte prospective multicentrique de janvier 1992 à janvier 1994, dont le but était d'étudier l'intérêt d'une procédure diagnostique standardisée lors de l'exploration d'une FOI.

La procédure était la suivante :

- Interrogatoire et examen standardisés à la recherche de PDC.
- Si les PDC étaient absents, on proposait des examens standardisés « à l'aveugle » avec fond d'œil, TSH, EPP, marqueurs tumoraux, marqueurs auto immun, sérologies virales et bactériennes larges, cultures, cultures pour la tuberculose, examen parasitologique des selles, myélogramme, scintigraphie à l'indium 111, panoramique dentaire et sinusien ainsi qu'une échographie du pelvis.
- Puis si de nouveau en échec diagnostique : IDR, IgD, biopsie hépatique, ETT, scanner, coloscopie, BAT

Pendant l'étude, 167 patients étaient inclus sur une durée de 2 ans. Parmi eux, 162 (97%) présentaient au moins 1 PDC. Chez 61 des patients (37%), ces PDC étaient des fausses pistes. Tableau 7.

Un diagnostic était retrouvé chez 117 patients. Il a été réalisé 10 588 examens pour les 167 patients inclus.

Tableau 7 – indices cliniques potentiels chez les 167 patients inclus pour une FOI.

	Diagnostic n=117	Pas de diagnostic n=50		Total n=167
		Evolution spontanément favorable	Fièvre persistante	
Vrais indices cliniques	53			53
Association de vrais indices cliniques + fausses pistes cliniques	48			48
Fausses pistes cliniques	13	35	13	61
Aucun indice	3	2	0	5

Il n’y avait pas de différence significative pour le taux diagnostique entre les patients avec PDC et sans PDC (à cause du taux élevé de fausses pistes). Les diagnostics des patients sans PDC (ou faux PDC) étaient plutôt des endocardites, cryoglobulinémie, vascularite, yersiniose.

La moitié des patients avaient une anomalie du bilan hépatique, et cette perturbation n’a été compatible avec le diagnostic que dans 4% des cas. Les sérologies n’étaient jamais rentables. Les marqueurs immunologiques positifs, sans PDC préalables, étaient souvent des faux positifs. La recherche de cryoglobulinémie était rentable lorsque la suspicion clinique était forte (50% des cas), mais cette rentabilité descendait à 3% sans les PDC. Il était d’ailleurs souligné par l’auteur que la cryoglobulinémie pouvait être à l’origine d’une fièvre sans indices cliniques (*ce qui vaudra à l’auteur et son équipe d’intégrer la recherche de cryoglobuline en systématique dans le bilan de première ligne 10 ans plus tard dans la deuxième cohorte prospective*).

En régression logistique, l’échec diagnostique était plus grand si la fièvre était de type récurrente, la vitesse de sédimentation normale et/ou l’hémoglobine normale (à comprendre ici, sans anémie).

Sur les 167 patients, 50 (29%) restaient non diagnostiqués. Avec 37 patients (22%) évoluant favorablement, et 13 patients (7%) restant inflammatoires. La différence de délai diagnostique entre le groupe PDC et le groupe sans PDC n’était pas décrite.

Cette étude répond pour la première fois à plusieurs questions :

- Il n’y avait pas de différence dans le taux diagnostique s’il existait des indices cliniques ou non.

- La rentabilité de tous les examens a été présentée. Elle est généralement très faible, même en augmentant la probabilité pré test avec l'obtention d'un PDC. L'auteur ne retient qu'en 1ere ligne : la BAT des plus de 55 ans, l'endoscopie digestive, la sérologie yersinia et la cryoglobulinémie.

- En cas de non succès diagnostique, l'auteur propose (quand cela est possible) d'attendre l'apparition de nouveaux PDC plutôt que de prescrire les explorations invasives (ou non) à « l'aveugle».

2. La cohorte de Bleeker aux Pays-Bas, 2007 ¹³

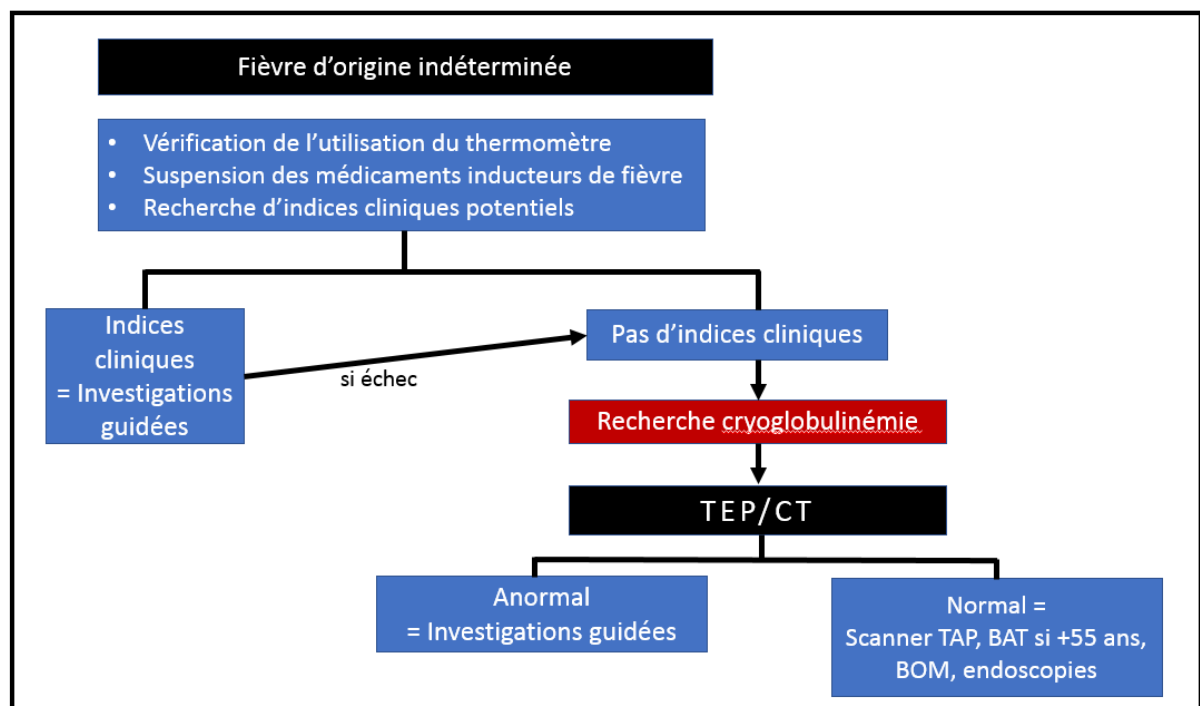
Les auteurs avaient mené une étude de cohorte prospective multicentrique dans le but d'étudier la rentabilité diagnostique d'une stratégie standardisée à priori dans le cadre des fièvres d'origine indéterminée. Cette stratégie comprenait la TEP.

De décembre 2003 à Juillet 2005, 73 patients FOI ont été inclus depuis un CHU et cinq hôpitaux périphériques dans la même région des Pays-Bas.

La FOI reprenait la définition de Kleijn de 2000.

La stratégie diagnostique était celle de l'étude de Kleijn, pour laquelle on ajoutait la TEP (figure 1). Le bilan minimal comptait la biologie de routine, les cultures bactériennes, les marqueurs auto-immuns, l'IDR et le scanner thoraco-abdomino-pelvien. Par contre, le premier pallier de réflexion s'articulait autour de la présence (ou non) d'indices cliniques potentiels (*Potentially diagnostic clues ou PDC*). Ces PDC étaient recherchés de la façon suivante : Reprise de l'interrogatoire et de l'examen clinique en milieu spécialisé (médecine interne). Si un PDC était présent, on explorait la piste directement (Par exemple : geste dentaire récent et antécédent de bicuspidie aortique menant directement à prescrire l'échographie cardiaque, même avec les hémocultures négatives). Sans PDC (ou après fausse piste), on proposait de prescrire directement la recherche de cryoglobulinémie et de faire la TEP.

Figure 1 – stratégie diagnostique des FOI selon Bleeker



Il était retrouvé 16% d'infections, 7% de néoplasies, 22% de maladies inflammatoires non infectieuses, 4% d'autres pathologies. Dans 51% des cas, le diagnostic n'était pas retrouvé. On notait 1 seule cryoglobulinémie positive. Les PDC étaient présents chez 100% des maladies, avec environ 15 hypothèses/patient. Ceux-ci ont aidé au diagnostic dans 19% des cas, mais aucun isolément n'a conduit au diagnostic.

Il est intéressant de noter que 3124 tests biologiques ont été réalisés sur les 72 patients, et qu'aucun isolément n'a conduit au diagnostic. Parmi eux, 509 sérologies ont été prescrites et n'ont jamais été utiles au diagnostic final, sauf pour Yersinia. Aucune des 743 hémocultures ou des 170 ECBU (et autres 280 cultures) n'ont conduit directement au diagnostic (*mais biais de définition. Un patient hospitalisé avec une fièvre et une bactériémie rapidement mise en évidence ne sera pas classé dans les FOI*).

Le taux de rentabilité diagnostique du TEP était de 33%, avec 14% de faux positifs (réalisé chez 70 malades).

Le taux de rentabilité du scanner abdominal était de 20%, avec 28% de faux positifs (réalisé chez 60 malades).

Le taux de rentabilité de la biopsie de moelle était de 11% (réalisée chez 19 malades). La rentabilité du myélogramme était de 0%.

Les examens dentaires n'étaient jamais rentables.

Les facteurs prédictifs d'une meilleure rentabilité diagnostique étaient : une fièvre non récurrente et datant de moins de 6 mois, des marqueurs de l'inflammation élevés, des anomalies morphologiques au scanner et des anomalies fonctionnelles au TEP.

3. La cohorte de Shonau en Allemagne, 2017⁸.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, étudiant la rentabilité diagnostique de la TEP/CT dans une large cohorte de FOI+SOI adultes, hospitalisés dans le service de médecine interne d'un centre tertiaire entre janvier 2007 et juin 2015.

Les critères d'inclusions étaient : rentrer dans la définition des FOI/SOI (ou ex FOI/SOI si à l'admission les critères diagnostiques étaient présents, mais pas lors de la réalisation de la TEP/CT). Le bilan minimal a été le suivant : biologie de routine, marqueurs immunologiques, hémoculture, ECBU, radiographie pulmonaire, échographie abdominale, ECG.

Les patients recevaient directement une TEP/CT, lue indépendamment par deux médecins nucléaires

Les résultats de la TEP/CT ont été classés en vrai/faux positif et vrai/faux négatif.

Deux cent quarante patients ont été inclus, avec parmi eux 72 FOI, 142 SOI, et 26 Ex. Sur les 240 patients, 190 (79.2%) ont été diagnostiqués ; 50 (20.8%) sont restés sans cause.

L'étiologie la plus fréquente de FOI a été la maladie de Still de l'adulte dans 15.3% des cas (critères de Yamaguchi). L'étiologie la plus fréquente des SOI a été la vascularite des gros vaisseaux dans 20% (critères ACR). L'étiologie la plus fréquente des Ex a été la maladie associée aux IgG4. La prévalence des groupes étiologiques est rapportée dans la table 2.

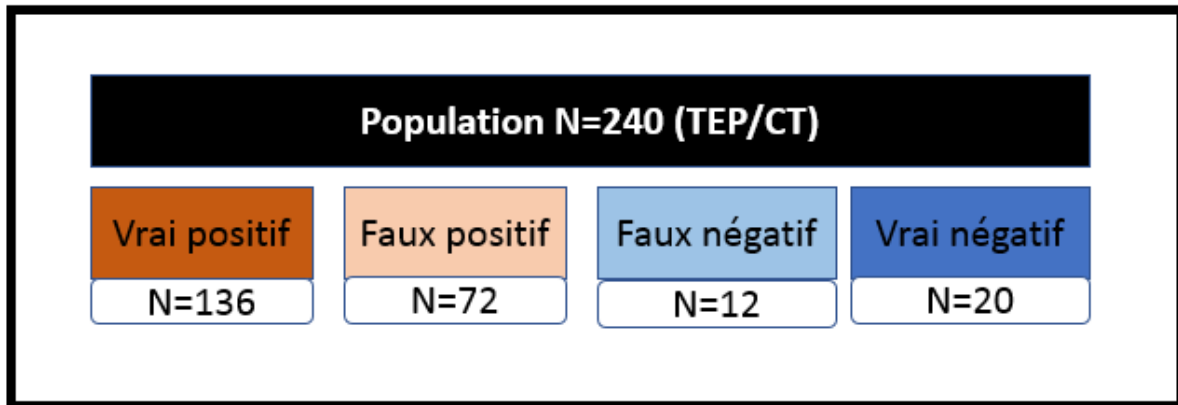
La concordance inter-opérateur lors de la lecture de la TEP/CT était excellent (238/240).

Table 2 – groupes diagnostiques selon la présentation clinique.

	FOI	SOI	Ex-FOI/SOI
Maladies inflammatoires	34 (47.2%)	88 (62%)	10 (38.5%)
Infections	11 (15.3%)	16 (11.3%)	0 (0%)
Tumorales	6 (8.3%)	12 (8.5%)	2 (7.7%)
Autres	1 (1.4%)	3 (2.1%)	7 (26.9%)
Restant inexplicés	20 (27.8%)	23 (16.2%)	7 (26.9%)
total	72 (100%)	142 (100%)	26 (100%)

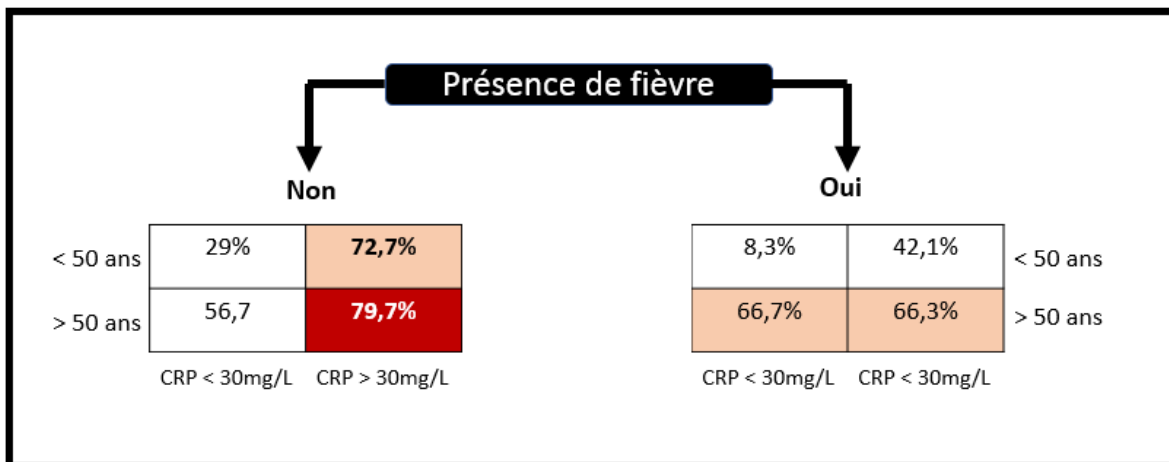
L'apport diagnostique de la TEP/CT a été de 56.7% (chez 136 patients, classés vrais positifs). (Figure 2)

Figure 2 – Résultats de la TEP/CT a posteriori



En régression logistique, les facteurs prédictifs d'une meilleure rentabilité était un âge supérieur à 50 ans ($p=0.019$), une CRP>30mg/L ($p=0.002$), l'absence de fièvre ($p=0.001$). Un tableau de prédiction a été proposé avec la probabilité diagnostique de la TEP/CT (Figure 3)

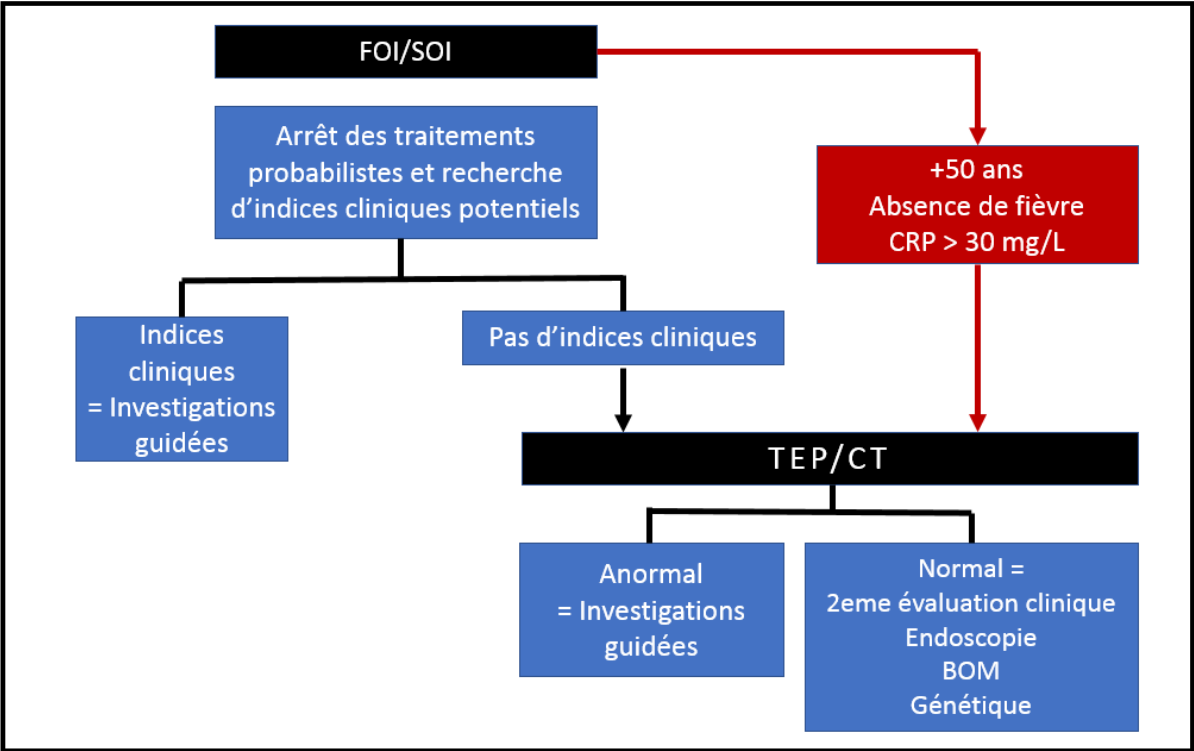
Figure 3 – Probabilité diagnostique de la TEP/CT en analyse univariée.



C'est la plus large cohorte prospective sur le sujet. C'est aussi celle qui représente probablement le mieux « la vraie vie », en poolant tous les états inflammatoires prolongés (FOI, SOI, et les récurrents).

Par contre le taux de faux positifs de la TEP/CT est très élevé (30%). Les auteurs s'en défendent en déclarant une définition peut être « trop rigoureuse » des faux positifs (l'exemple donné par les auteurs est le choix de classer en faux positif les hypersignaux ganglionnaires et médullaires à la limite de la fixation physiologique). On remarquera également un biais de centre important (inclusion dans un service d'immunologie clinique et maladies infectieuses) et l'absence du scanner dans la stratégie. Figure 4

Figure 4 – stratégie diagnostique proposée a posteriori par Shonau.



INTRODUCTION : La TEP/ CT pour étudier les états inflammatoires d'origine indéterminée

Introduction sur la TEP en médecine interne

Le rôle de la médecine nucléaire est grandissant en médecine. Le domaine de l'oncologie n'est pas le seul intéressé. Les prescriptions en médecine interne et en infectiologie sont de plus en plus nombreuses³⁶ pour évaluer et/ou étudier un phénomène inflammatoire avec une technique de médecine nucléaire.

Ces techniques utilisent généralement des radiopharmaceutiques (citrates de ^{67}Ga , leucocytes marqués au ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 18-DFG, etc). Chacune porte ses indications, ses avantages, ses inconvénients et un coût spécifique.

L'apport de ces techniques est d'ordre fonctionnel et morphologique.

Le 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) est un radiopharmaceutique très sensible et qui fournit des images de haute résolution. Son utilisation couplée à la tomодensitométrie permet d'accroître la spécificité et la localisation anatomique des lésions.

Rappel sur la technique de la TEP

La tomographie par émission de positons (TEP), technique d'imagerie scintigraphique, produit des images dans les trois plans de l'espace de la distribution in vivo d'un traceur radioactif émetteur de positons.

Sa particularité est liée à la détection en coïncidence des deux photons gamma issus de l'annihilation du positon émis par le marqueur radioactif utilisé.

Ce mode de détection des positons permet de mettre en œuvre de multiples corrections physiques destinées à faire de l'image réalisée une reproduction la plus exacte possible de la distribution réelle du traceur chez le patient et ce, avec une bonne résolution spatiale.

Depuis 2002 en France, le tomographe est désormais couplée à un tomodensitomètre en un seul appareil (TEP/CT) afin de réaliser des images métaboliques et anatomiques quasiment simultanément avec le patient dans la même position (technique dite hybride).

Outre le fait qu'un tel dispositif permet de réduire considérablement le temps d'examen, il permet de localiser précisément les foyers observés en TEP.

Le traceur émetteur de positons le plus utilisé actuellement en imagerie clinique est le 18F-Fluorodésoxyglucose (FDG). Il est capté dans les cellules par les mêmes transporteurs membranaires que le glucose. Son utilisation en cancérologie est justifiée par la connaissance déjà ancienne de l'augmentation de la consommation de glucose dans les cellules néoplasiques.

La TEP CT pour étudier les phénomènes inflammatoires non tumoraux

Le 18-FDG est un traceur de la glycolyse et du transport intracellulaire du glucose. Les transporteurs GLUT permettent l'entrée du 18F-FDG dans les cellules, puis il est phosphorylé par une hexokinase le rendant inutilisable par la cellule et l'empêchant d'en ressortir. Figure 5.

L'abondance du traceur piégé dans la cellule va être liée à l'importance de la captation cellulaire.

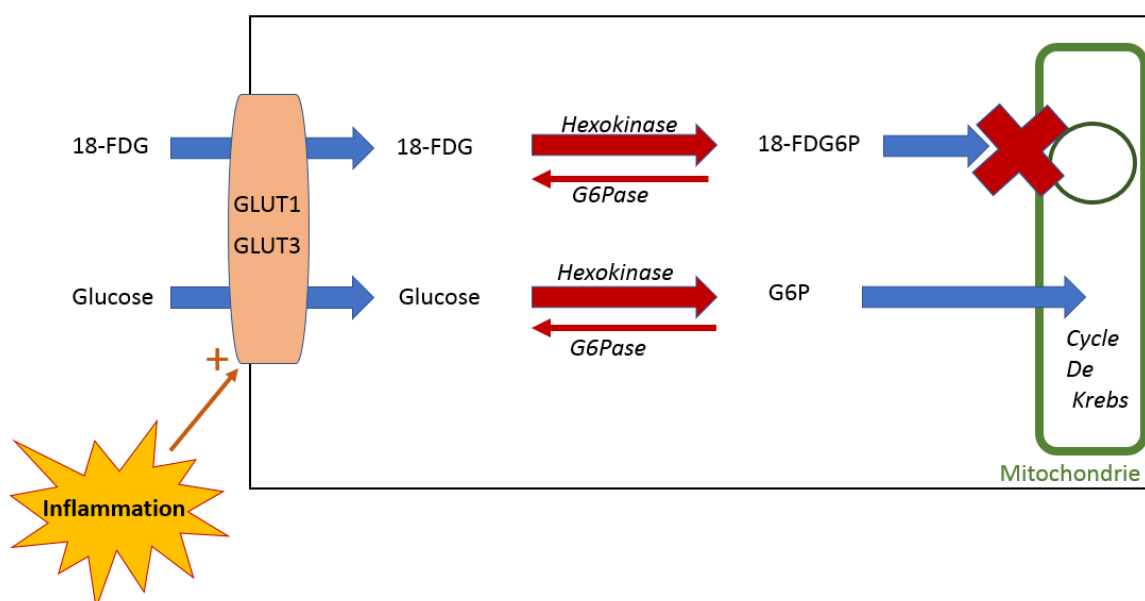


Figure 5 – schéma du transport intra-cellulaire du 18-DFG, comparé à celui du glucose non marqué dans les cellules de l'inflammation.

Ainsi, toute lésion formée de cellules dont le métabolisme glucidique est accru sera mise en évidence par une hypercaptation de 18-DFG. Or, si l'augmentation du métabolisme glucidique est une caractéristique de nombreux types de cellules malignes, cette caractéristique ne leur est pas spécifique. Ainsi, des lésions inflammatoires ou granulomateuses comportent des cellules, notamment les macrophages, les lymphocytes activés et les polynucléaires neutrophiles, qui présentent également une hyperactivité métabolique du fait d'une surexpression des transporteurs membranaires du glucose GLUT (précisément GLUT1 et GLUT3) et de l'activité hexokinase à l'instar des cellules malignes. Des fixations parfois importantes peuvent être observées dans ce type de lésions et être à l'origine de faux positifs pour le diagnostic de lésions malignes. La mise en évidence de cet hypermétabolisme glucidique non spécifique est à la base de l'utilisation potentielle de la TEP pour mettre en évidence, dans le cadre très particulier des FOI/SOI, des lésions passées inaperçues lors du bilan initial.

L'accumulation du traceur dans un tissu peut être quantifiée par un indice appelé standard uptake value (SUV) ou valeur de fixation normalisée. Il correspond au rapport entre la fixation du traceur dans le tissu d'intérêt et la dilution homogène du traceur dans le volume du patient.

Si le radiotracer se répartit uniformément dans tout le corps, le SUV est alors identique en tout point de l'organisme, et donc égal à un. Ainsi, tout écart à 1 traduit une répartition non uniforme du traceur dans le volume dans lequel il s'est distribué.

Le SUV permet d'établir un seuil entre le normal et le pathologique ainsi que de quantifier une éventuelle réponse thérapeutique.

La rentabilité diagnostique de la TEP/CT dans les FOI et les SOI

Lors de la gestion d'une FOI ou d'un SOI l'attitude de certains est de réaliser le plus précocement possible une analyse scintigraphique du patient couplée au scanner. L'objectif étant d'aller biopsier la localisation hypermétabolique jugée responsable de l'état clinique.

La discussion du choix du meilleur traceur a évolué au fil des années. La scintigraphie au gallium67 (SG67) a longtemps été l'examen isotopique de référence dans les FOI. La supériorité de la TEP par rapport à la SG67 dans l'étude des FOI a été démontrée dans deux études³⁷ que ce soit sur le plan de la sensibilité, de la spécificité ou de la résolution (SG 67 : sensibilité 77–78 % avec une spécificité faible de 57–67 % et la TEP : sensibilité est de 84 % pour une spécificité de 86%).

Dans la littérature, il ressort que la rentabilité diagnostique du TEP/CT est très variable, allant de 16 à 69 % (tableau 8). Il faut bien sûr rappeler :

- Que les populations échantillonnées étudiées sont très différentes au sein des études (critères diagnostiques différents, différence entre FOI et SOI, géographie différente avec prévalence des maladies différentes).
- Que la technique de la TEP s'est peaufinée à partir de 2002 en France, en se couplant à la tomodynamométrie.

Empiriquement cependant, l'apport diagnostique de cette technique nous semble surestimé. La définition de rentabilité diagnostique est souvent imprécise. Les faux positifs et leurs impacts sont aussi peu évoqués.

Tableau 8 - Récapitulatif de la rentabilité de la TEP et de la TEP/CT lors de l'analyse des FOI et SOI (nc : non connu)

Auteurs	Année	Caractère	Critères diagnostiques	Population (n=)	Rentabilité diagnostique	Valeurs prédictives	Faux positifs	Délais diagnostique median	Coût
Meller ³⁸	2000	prospective	Nc	20	55%	VPP 92 VPN 75	nc	nc	nc
Blockmans ³⁹	2001	prospective	Durack classique	58	41%	nc	38%	nc	nc
Lorenzen ⁴⁰	2001	retrospectif	Petersdorf	16	69%	nc	6.2%	nc	nc
Buysschaert ⁴¹	2004	prospectif	Durack	74	49%	nc	45%	55 jours	nc
Kjaer ⁴²	2004	prospectif	Petersdorf	21	16%	VPP30 VPN67	37%	nc	nc
Bleeker ⁴³	2004	retrospectif	Durack classique	35	37%	VPP87 VPN 95	6%	nc	nc
Bleeker ¹³	2007	prospectif	Kleijn	73	33%	VPP70 VPN 90	14%	53 + 890	nc
Keidar ⁴⁴	2008	prospectif	Durack classique	48	46%	VPP81 VPN100	10%	nc	nc
Girard ⁴⁵	2008	retrospectif	Durack classique	100	21%	nc	nc	nc	nc
Balink ⁴⁶	2009	retrospectif	Petersdorf	68	56%	VPP93 VPN100	4.4%	nc	nc
Ferda ⁴⁷	2010	retrospectif	Kleijn	48	77%	VPP98 VPN 75	22%	nc	nc
Sheng ⁴⁸	2011	retrospectif	Kleijn	48	67%	VPP 80 VPN 50	16%	nc	nc
Pelosi ⁴⁹	2011	retrospectif	Durack classique	24	46%	VPP 85 VPN91	25%	nc	nc
Benesser Alaoui ⁵⁰	2012	retrospectif	nc	13	69%	nc	0%	nc	nc
Crouzet ⁵¹	2012	retrospectif	Durack classique	79	57%	VPP85 VPN 91	2.5%	nc	nc
Nakayo ⁵²	2012	retrospectif	Kleijn	20	55%	VPP92 VPN62	5%	nc	Oui 11167e
Manohar ⁵³	2013	retrospectif	Durack classique	103	60%	VPP 98 VPN 82	1.5%	nc	nc
Reffad ⁵⁴	2014	retrospectif	nc	49	48%	VPP70	25%	nc	nc
Deliu ⁵⁵	2014	retrospectif	nc	30	30%	nc	Nc	nc	nc
Tokmak ⁵⁶	2014	Retrospectif	Kleijn	50	60%	nc	28%	nc	nc
Buch Olsen ⁵⁷	2014	Retrospectif	nc	57	53%	nc	21%	nc	nc
Ji-Fang Sheng ⁵⁸	2014	Retrospectif	Kleijn	48	66%	VPP80 VPN50	16%	nc	nc
Singh ⁵⁹	2015	Retrospectif	Petersdorf	47	38%	nc	36%	nc	nc
Gafter Gvill ⁶⁰	2015	Retrospectif	nc	112	46%	VPP72 VPN 53	Nc	nc	nc
Pereira ⁶¹	2016	Retrospectif	Durack mixte	76	60%	nc	13%	nc	nc
Hung ⁶²	2017	Retrospectif	Petersdorf	58	57%	VPP86 VPN 36	44%	nc	nc
Schonau ⁸	2017	Prospectif	Vanderschueren	240	56.7%	VPP62 VPN65	30%	nc	nc

Concernant les méta-analyses concernant de la rentabilité de la TEP/CT lors de l'analyse des FOI et SOI, elles sont au nombre de trois et sont très délicates d'interprétation. Toutes les générations de critères diagnostiques sont groupées (avec le communautaire, le nosocomial, les immunodéprimés, les adultes, les enfants, etc.). Tableau 9

Tableau 9 - Récapitulatif des méta-analyses concernant de la rentabilité de la TEP/CT lors de l'analyse des FOI et SOI.

Hao ⁶³	2013	15 études (595 patients)	sensibilité 85% apport diagnostique ?	(95% CI, 81-88%)
Takeuchi ⁶⁴	2016	42 études (2058 patients)	sensibilité 86 % spécificité 52 % apport diagnostique 58 %	(95% CI, 0.51-0.64)
Bharucha ¹²	2017	18 études (905 patients)	apport diagnostique 56%	(95% CI, 50-61%, I ² =61%)

INTRODUCTION : But de l'étude

Le but de notre étude était d'évaluer la rentabilité diagnostique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie à rayons X (TEP/CT), lors de l'évaluation d'un syndrome inflammatoire d'origine indéterminée dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens chez les patients pour lesquels il avait été prescrit une TEP/CT pour l'exploration d'un SOI, entre Octobre 2004 et Avril 2017, et ayant réalisés l'examen dans le service de médecine nucléaire du CHU.

La limite inférieure des dates d'inclusion, soit Octobre 2004, correspond à l'informatisation du dossier médical au CHU d'Amiens (logiciel DxCare).

La listes des patients a été obtenue par requête informatique auprès de l'unité TEP du CHU d'Amiens. Tous les patients ayant bénéficié d'un examen d'imagerie isotopique quel qu'il soit entre Octobre 2004 et Avril 2017, et dont la demande d'examen émanait du service de médecine interne du CHU d'Amiens, ont été identifiés.

Nous avons ensuite sélectionné les patients ayant bénéficié d'une TEP/CT. Les dossiers médicaux informatisés de ces patients ont été relu un par un afin d'identifier les patients répondant aux critères d'inclusion

Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus si la TEP/CT avait été prescrite pour l'exploration d'un syndrome inflammatoire d'origine indéterminée pris en charge dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens. Le terme « syndrome inflammatoire d'origine indéterminée », avec ou sans fièvre, a été retenu si la CRP était supérieure à 15 mg/L à au moins deux reprises, pendant plus de trois semaines (respectant ainsi les critères de Kleijn⁴).

Les patients n'étaient pas retenus en cas de :

- CRP inférieure à 15 mg/L.
- Syndrome inflammatoire d'origine nosocomiale
- Contexte de neutropénie chronique < à 500 polynucléaires/mm³.
- VIH au stade SIDA.

Critères de jugement et données recueillies

La rentabilité diagnostique de la TEP/CT était déterminée par l'investigateur après analyse du dossier informatisé du patient. Le résultat était classé ainsi :

Rentabilité 3	La TEP/CT fait le diagnostic à lui tout seul par sa conclusion.
Rentabilité 2	La TEP/CT participe au diagnostic (en ciblant une zone hypermétabolique à biopsier ou en alimentant de façon pertinente l'argumentation diagnostique).
Rentabilité 1	La TEP/CT est négative.
Rentabilité 0	La TEP/CT fait errer le diagnostic avec un faux positif.

Il a également été étudié ;

- Les caractéristiques épidémiologiques des patients avec l'âge, le sexe et les indices pondéraux.
- Des critères cliniques avec la présence ou non de fièvre. La présence ou non d'une perte de poids involontaire, une asthénie ou une anorexie.
- Des critères biologiques avec le recueil de l'hémogramme, le taux de CRP en mg/L, les perturbations des tests hépatiques.
- La recherche des marqueurs tumoraux, et la concordance de leur taux avec le diagnostic final.
- La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avant la TEP/CT, avec ses anomalies significatives pour le diagnostic et ses anomalies non significatives pour le diagnostic.
- La réalisation d'endoscopies digestives (fibroscopie oeso-gastro-duodénale et colonoscopie) avant la TEP/CT et la pertinence de leur résultat avec le diagnostic final.
- La réalisation d'échographie cardiaque avant la TEP/CT et la pertinence du résultat avec le diagnostic final.
- La réalisation d'une biopsie des artères temporales avant la TEP/CT et la pertinence du résultat avec le diagnostic final.
- La réalisation d'une biopsie d'une biopsie ostéo-médullaire avant la TEP/CT et la pertinence du résultat avec le diagnostic final.
- La réalisation ou non d'exploration dentaire et/ou sinusienne.
- Le délai de réalisation de la TEP/CT par rapport au début des symptômes.
- L'organe cible à biopsier après la réalisation de la TEP/CT et la concordance de ce résultat avec le diagnostic final.
- Le délai diagnostique par rapport au début des symptômes.
- Le diagnostic finalement retenu pour expliquer le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée. Les diagnostics ont été regroupés en cinq catégories : maladies infectieuses, maladies inflammatoires non infectieuses, maladies onco-hématologiques, autres pathologies, et les cas restant inexplicables. Le diagnostic finalement retenu était déterminé par l'investigateur au vu de l'ensemble du dossier

médical du patient, avec les données du suivi éventuel du patient après la réalisation de la TEP/CT

Protocole d'acquisition des images

Il était vérifié que la glycémie capillaire était bien inférieure à 11 mmol/L pour ne pas risquer un résultat faussement négatif. La dose administrée de 18-FDG était de 3 à 5 MBq/kg. Le temps de repos avant l'acquisition était de soixante minutes. Puis il était réalisé l'acquisition des images TEP de la base du crâne à la racine des cuisses, précédée d'une acquisition TDM « faible dose ». La machine utilisée était une Biograph 6 de Siemens.

Analyse statistique

Le dossier médical informatisé est enregistré sur le logiciel DxCare. Les données ont été extraites par l'investigateur (XB) et enregistrées sur une base de données Epidata 3.1 à l'aide d'un questionnaire préétabli. L'analyse statistique a été réalisée sur SAS 9.4 (SAS Institute Inc.).

Les données de notre population ont été résumées par une analyse statistique descriptive : les variables quantitatives gaussiennes ont été exprimées par la moyenne et écarts-types (mean (\pm SD)), et par la médiane et intervalle interquartile pour les variables non gaussiennes (median [IQR]). Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et pourcentage.

Les variables quantitatives ont été comparées par un test Wilcoxon et les variables qualitatives au moyen d'un test de Khi 2 ou un test exact de Fischer selon les effectifs. Tous les tests employés étaient bilatéraux. Les valeurs de p inférieures ou égales à 0.05 étaient considérées significatives.

La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, et valeur prédictive négative de la TEP/CT pour le diagnostic des SOI ont été déterminées, avec leur intervalle de confiance exact selon la loi binomiale.

Pour cette analyse des performances opératoires, nous avons calqué nos définitions sur celles de Schönau et al⁸. Les définitions des catégories étaient les suivantes :

- Vrai négatif : la TEP/CT est normale et il n'y a pas de diagnostic pour expliquer le SOI à l'issue de la prise en charge, et après suivi
- Vrai positif : La TEP/CT détecte une pathologie qui explique le SOI, pathologie confirmée par d'autres investigations, et / ou par le suivi
- Faux négatif : La TEP/CT est normale, alors qu'un diagnostic a pu être posé par d'autres moyens pour expliquer le SOI
- Faux positif : La fixation du traceur sur la TEP/CT n'a pas été identifiée comme en rapport avec la cause du SOI, malgré des examens complémentaires ciblés.

Ethique de l'étude

Il s'agit d'une étude portant sur l'analyse de données déjà acquises, hors loi Jardé. Le traitement des données a été enregistré au sein du registre Commission Informatique et Liberté de l'établissement sous le numéro DRCI T172, conformément à la norme MR003.

RESULTATS

Une demande d'examen par TEP/CT a été faite par le service de médecine interne et réalisé par le service de médecine nucléaire du CHU d'Amiens chez 763 patients entre octobre 2004 et avril 2017. Parmi eux 144 patients ont bénéficié d'une TEP/CT pour un syndrome inflammatoire d'origine indéterminée et répondaient aux critères d'inclusion.

L'âge médian de ces patients était de 67.7 ans [55.8-75.8]. Les extrêmes allaient de 16 à 91 ans.

La population était composée de 56% d'hommes (n=82) et 44% de femmes (n=62). Les caractéristiques cliniques sont rapportées dans le tableau 10.

Tableau 10 : caractéristiques cliniques de la population incluse.

Clinique	Population n=144 (100%)
Fièvre	n=63 (43%)
perte de poids involontaire	n=55 (38%)
asthénie	n=59 (41%)
anorexie	n=30 (21%)

La CRP médiane était de 103 mg/L [46-152], avec des extrêmes entre 15 et 683 mg/L. La CRP était supérieure à 20 mg/L dans 96% des cas.

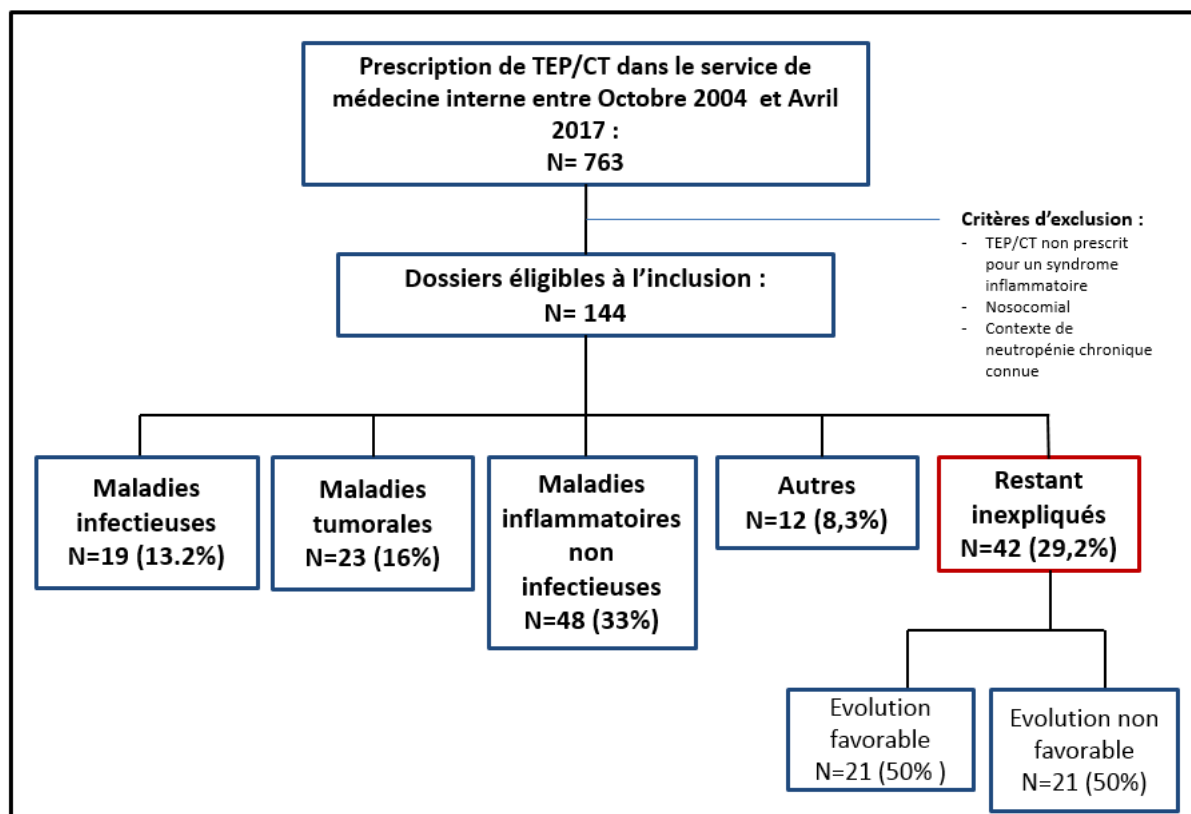
Les étiologies retenues à la fin de la prise en charge pour expliquer le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée étaient les suivantes (figure 6):

- 13.2% (n=19) de maladies infectieuses
- 16% (n=23) de maladies tumorales
- 33% (n=48) de maladies inflammatoires non infectieuses
- 8.3% (n=12) d'autres pathologies (*Parmi ces pathologies classées autres, on notait : des thromboses, surpoids et corps étranger*).

29.2 % des états inflammatoires restaient inexplicables (n=42), avec une évolution spontanément favorable dans 50% des cas (n=21).

Parmi les patients classés "restant inexplicables", ceux évoluant favorablement avaient un suivi médian de 45 jours [12-191], et ceux n'évoluant pas favorablement (c'est-à-dire persistance des symptômes) avaient un suivi médian de 150 jours [14-384].

Figure 6 : répartition des étiologies retenues à la fin de la prise en charge pour expliquer le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée.



Avant la prescription de la TEP/CT de nombreux examens complémentaires avaient été réalisés. 81% des patients avaient eu un scanner thoraco-abdomino-pelvien, 15% un bilan dentaire, 27% une biopsie d'artère temporale, 30% une coloscopie, 43% une échographie cardiaque, et 27% une biopsie de moelle osseuse. L'apport diagnostique des examens paracliniques a été relevé a posteriori (table 3).

Concernant la réalisation du scanner thoraco-abdomino-pelvien, un résultat significatif pour le diagnostic a été trouvé dans 30.7% des cas (n=36).

Cependant, 48% des patients présentaient des anomalies scannographiques, qui au final n'étaient pas reliées au diagnostic étiologique de leur syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (n=57). Le délai médian de réalisation du scanner était de 7 jours [1-27.5] après le début de la prise en charge dans le service.

Concernant la biopsie des artères temporales, elle a été réalisée en moyenne à 73 ans (± 9.1) concordant avec l'épidémiologie de l'artérite à cellules géantes.

Table 3 : Examens paracliniques réalisés avant la TEP/CT et apport diagnostique a posteriori chez les 144 patients inclus. DMR : délai médian de réalisation.

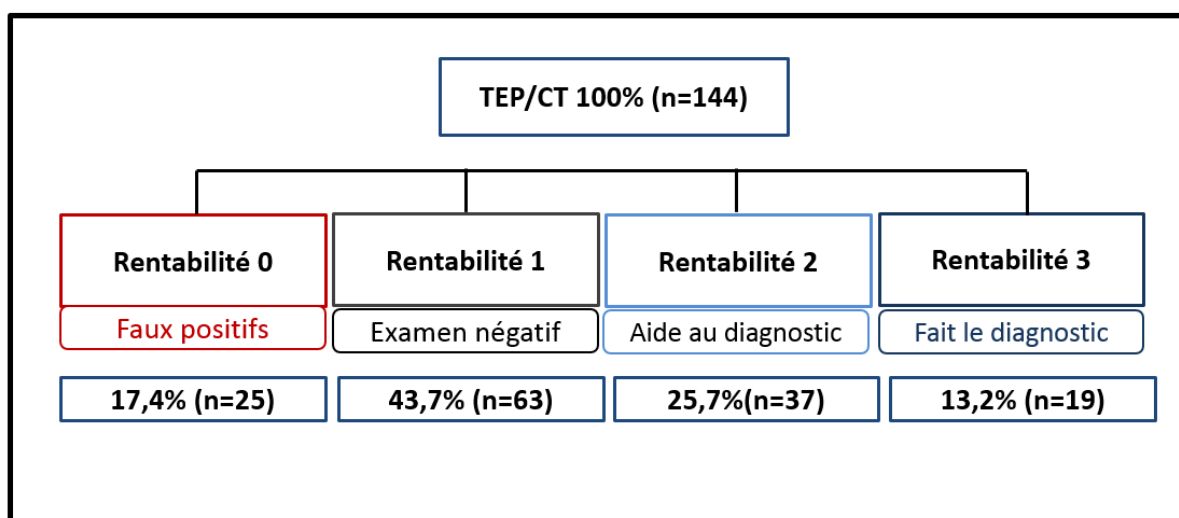
Examens complémentaires réalisés avant la TEP/CT :	N (% des patients de l'étude)	Anomalies en rapport avec le diagnostic étiologique du SOI N (% des patients ayant bénéficié de l'examen)
Marqueurs tumoraux	64 (44.4%)	4 (6%)
Scanner thoraco-abdomino-pelvien DMR : 7 jours [1-27.5]	117 (81%)	36 (30.7%)
Fibroscopie oesogastroduodénale	44 (30.5%)	7 (15.9%)
Coloscopie totale	42 (29.2%)	9 (21%)
Biopsie ostéo-médullaire DMR : 32 jours [13.5 – 71,5]	34 (23.6%)	3 (8.8%)
Echographie cardiaque avec hémocultures négatives.	62 (43%)	5 (8%)
Biopsie des artères temporales	39 (27%)	4 (10%)
Panoramique dentaire	64 (44.4%)	0 (0%)

Résultats concernant la TEP/CT

Pour les 144 patients ayant eu leur TEP/CT pour explorer le syndrome inflammatoire, la répartition des résultats de l'examen et son apport diagnostique sont rapportés sur la figure 7.

Le délai de réalisation médian de la TEP/CT était de 34.5 jours [17-85] après le début de la prise en charge dans le service.

Figure 7 : répartition de la population incluse entre les différents grades de rentabilité diagnostique à la fin de la prise en charge.



Ainsi, les hyperfixations de l'examen ont contribué à faire le diagnostic dans presque 40% des cas. Et l'examen a fait « seul » le diagnostic dans environ 13 % des cas.

L'examen était négatif dans environ 44% des cas.

Il était donc noté que la TEP/CT n'a pas aidé dans 60% des cas et qu'elle a même fait errer la prise en charge presque une fois sur cinq.

De façon générale, le résultat de la TEP/CT se soldait par une localisation hypermétabolique à explorer (souvent à biopsier) dans 29.9% des cas (n=43), quelle que soit la rentabilité au final.

Apport de la TEP/CT par rapport au scanner thoraco-abdomino-pelvien

L'objectif était d'affiner la mesure de rentabilité diagnostique de la TEP/CT. Pour l'instant, nous avons retrouvé que la TEP/CT participe au diagnostic dans 25.7% des cas (n=37), et fait le diagnostic dans 13.2% des cas (n=19), soit au total : **38.9% de rentabilité cumulée**.

Pour mémoire dans le groupe « participe au diagnostic/rentabilité 2 », la TEP/CT a montré un foyer hypermétabolique qui a ensuite été biopsié ; ou alors son résultat a participé au faisceau d'arguments (déjà cumulés antérieurement) permettant le diagnostic. Nous avons donc repris ce sous-groupe de 37 patients et avons regardé combien de patients avaient déjà au scanner thoraco-abdominal une anomalie significative visible en rapport avec le diagnostic final. Au moment de cette analyse, le scanner thoraco-abdominopelvien est donc relu en connaissant le diagnostic final. Il était retrouvé 14 patients dans ce cas. La question suivante a été posée : chez ces 14 patients, serait-on arrivé quand même au diagnostic sans la TEP/CT ?

Nous avons donc réalisé une analyse en sous-groupe avec cette hypothèse. Les 14 dossiers ont été regardés un par un, par deux internistes de façon indépendante (Jean Schmidt et Xavier Boulu). Chaque praticien devait déterminer si la TEP/CT a été utile ou non. La concordance de conclusion a été parfaite entre les deux opérateurs.

Sur les 14 dossiers, la TEP/CT a été utile de façon indiscutable à 3 reprises seulement. Dans les autres cas, le scanner TAP montrait à lui seul des anomalies qui auraient probablement amenées au diagnostic. Les diagnostics sont détaillés dans le tableau 11.

Au total la TEP/CT a donc mené au diagnostic étiologique du syndrome inflammatoire d'origine indéterminée chez 23 patients de façon immédiate, et chez 3 patients supplémentaires de façon indirecte, sans que ce même diagnostic puisse avoir été suspecté sur le simple scanner TAP. La rentabilité diagnostique au final était de 26 patients sur 144 (31 %). (figure 8)

Figure 8 : rentabilité corrigée finale de la TEP/CT après l'évaluation

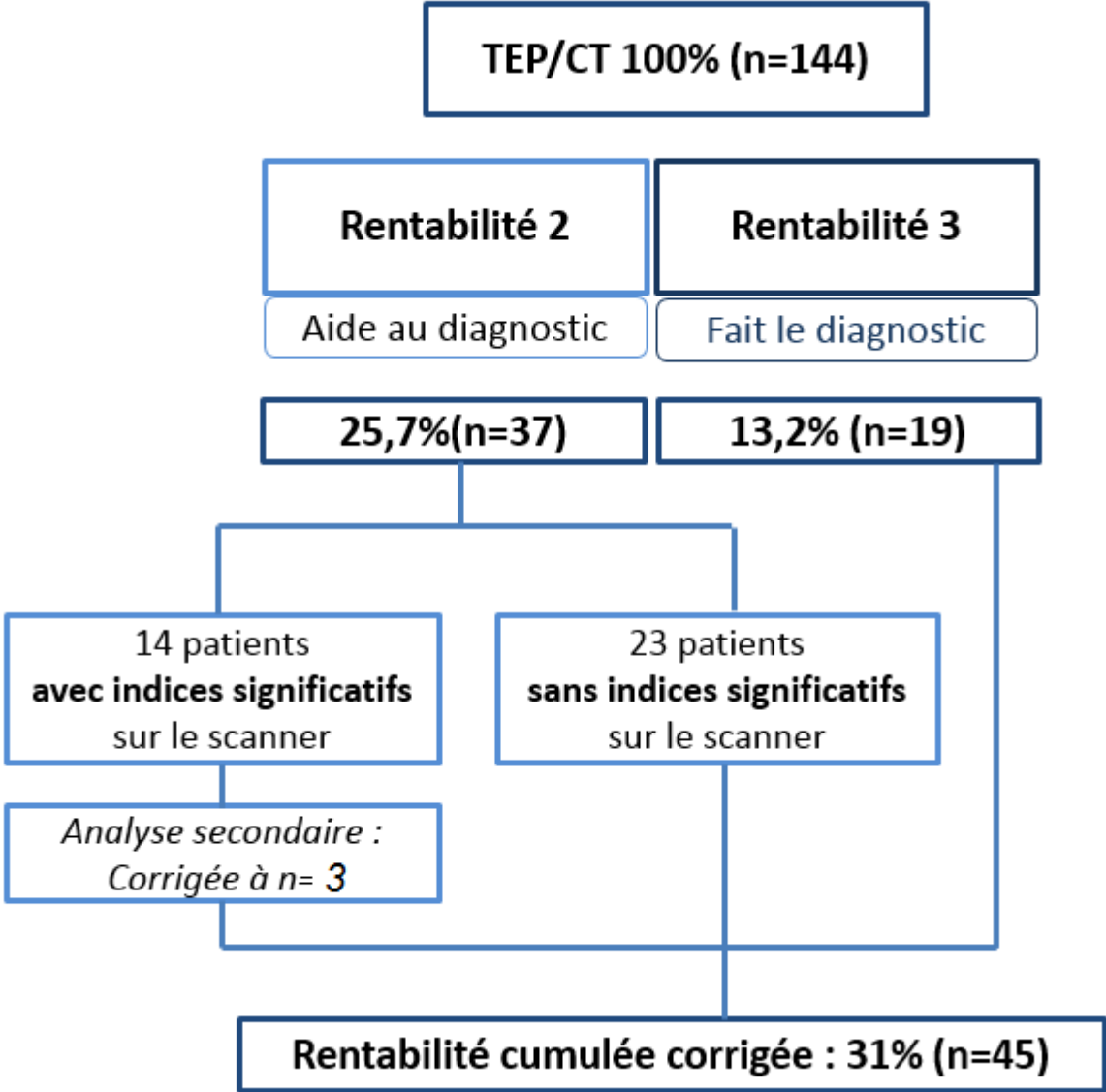


Tableau 11 : diagnostic final des 14 patients qui avaient à posteriori des indices significatifs au scanner thoraco-abdomino-pelvien.

	<i>Diagnostic final</i>	<i>TEP/CT Indispensable</i>	<i>Historique</i>
Patient 1	Angiosarcome de l'artère pulmonaire	non	
Patient 2	Maladie de Horton	non	
Patient 3	Rhabdo-sarcome abdominal	non	
Patient 4	Adénocarcinome bronchique avec syndrome de Garcin	oui	A permis une trouver un nouveau site à biopsier (sans anomalie morphologique sur le site au TDM), après 4 biopsies négatives
Patient 5	Castleman monocentrique	non	
Patient 6	Tuberculose généralisée	non	
Patient 7	Tuberculose pulmonaire	non	
Patient 8	Spondylodiscite infectieuse	non	
Patient 9	Panniculite neutrophile satellite d'une myélodysplasie	non	
Patient 10	Lymphome splénique	Oui	Aucun autre signe radiologique à part la TEP. BOM négative. (hors rate)
Patient 11	Carcinome hépato cellulaire	non	
Patient 12	Tumeur neuro-endocrine rectale métastasée	oui	A permis une trouver un nouveau site à biopsier (sans anomalie morphologique sur le site au TDM), ainsi que 2 autres biopsies.
Patient 13	Aénocarcinome pulmonaire	non	
Patient 14	Histiocytose non langheransienne	non	

Délai diagnostique avec la TEP/CT

Les délais diagnostiques entre le début de prise en charge dans le service et le diagnostic, ainsi qu'entre la réalisation de la TEP/CT et le diagnostic sont indiqués dans le tableau 12.

Le délai diagnostique médian après le début de la prise en charge dans le service de médecine interne était de 82 jours (42-280).

Le délai diagnostique médian après la réalisation du TEP/CT était de 30.5 jours (6-144).

Quand la TEP/CT était rentable et qu'elle fixait (rentabilité 2 et 3), le délai diagnostique entre le premier contact dans le service de médecine interne et la date du diagnostic était divisé par 2.7. Le délai diagnostique entre la date de réalisation de la TEP/CT et la date du diagnostic était de même 3.1 fois plus court pour les patients avec TEP / CT contributives (rentabilité 2 et 3). Lorsque les patients étaient classés dans la catégorie « restant inexpliquée », la date retenue a été celle du dernier contact médical objectivé dans le dossier du patient.

Enfin, quand la TEP/CT fixait (que l'examen soit rentable ou non), le délai diagnostique médian après la TEP/CT était divisé par deux (25 jours [6-55] lorsque l'examen fixait, contre 50 jours [9-236] lorsque l'examen ne fixait pas, avec $p=0.0323$).

Tableau 12 : délai diagnostique entre la première consultation au CHU d'Amiens et le diagnostic retenu, selon le grade de rentabilité de la TEP/CT.

	Délai diagnostique médian (en jours)		Délai diagnostique médian après TEP/CT (en jours)	
Rentabilité 0	109 jours [34-414]	P=0.0006	44 jours [9-253]	P=0.0007
Rentabilité 1	175 jours [51-390]		50 jours [9-236]	
Rentabilité 2	71 jours [38-170]		32 jours [11-52]	
Rentabilité 3	55 jours [13-79]		0 jours [0-21]	

	Concernant le délai diagnostique total	Concernant le délai diagnostique après la TEP/CT
Ratio du délai diagnostique entre les groupes [1] et [2+3]	2.7	3.1

Facteurs associés à la rentabilité diagnostique de la TEP/CT

Nous avons cherché à mettre en évidence des facteurs associés au degré de rentabilité diagnostique de la TEP/CT pour l'exploration d'un syndrome inflammatoire d'origine indéterminée.

L'âge moyen des patients n'était pas différent selon la rentabilité de la TEP/CT ($p=0.936$).

- Rentabilité 0 : 63.5 ans \pm 15.9
- Rentabilité 1 : 62.4 ans \pm 12.9
- Rentabilité 2 : 66.8 ans \pm 13.2
- Rentabilité 3 : 66.7 ans \pm 11.4

Le genre n'était pas non plus associé à une meilleure rentabilité ($p=0.278$)

Le délai de réalisation du TEP/CT n'était pas différent dans les différents groupes de rentabilité du TEP/CT. ($p=0.08$).

Lorsque la TEP/CT fixait et était rentable, les patients semblaient moins fébriles. En effet, presque 80% des patients classés en rentabilité 3, et 60% des patients classés en rentabilité 2 n'ont pas de fièvre (contre 49% des rentabilités 1 et 52% des rentabilités 0), $p=0.0467$

Lorsque la TEP/CT était négative, 80% des patients n'avaient pas perdu poids (contre 40% des rentabilité 1, 45% des rentabilité 2 et 57% des rentabilités 3), $p=0.0003$.

Lorsque la TEP/CT était négative, 90% des patients n'avaient pas d'anorexie (contre 60% des rentabilité 1, 75% des rentabilité 2 et 73% des rentabilités 3, $p=0.01$

Une analyse groupant les patients ayant une altération de l'état général (c'est-à-dire ayant au moins une asthénie, et/ou une anorexie, et/ou un amaigrissement) a été réalisée, et montre que les patients avec un hypermétabolisme à la TEP / CT ont plus souvent une altération de l'état général ($p=0.007$). Tableau 13.

Rentabilité	Pourcentage d'AEG
Classe 0	76%
Classe 1	41%
Classe 2	67%
Classe 3	47%

Tableau 13 : altération de l'état général selon la rentabilité de la TEP/CT

Dans notre série, il semblait donc plus intéressant de proposer la réalisation de la TEP/CT aux patients avec une altération de l'état général, sans fièvre.

Chez 100% des patients qui avaient des marqueurs tumoraux rentables, c'est-à-dire compatible avec le diagnostic final, la TEP/CT l'était aussi ($p=0.01$)

Concernant la rentabilité diagnostique de la TEP/CT selon les étiologies :

- Les catégories de rentabilité 0 et les catégories de rentabilité 3, étaient plus associés aux maladies inflammatoires non infectieuses. Parmi les rentabilités 3, 63% étaient classées dans le groupe une maladie inflammatoire non infectieuse. Parmi les faux positifs, 32% avaient au final une maladie inflammatoire non infectieuse. Le tableau 14 regroupe les pathologies retrouvées lorsque la TEP/CT est classée en rentabilité 3.
- Les patients présentant une TEP/CT ne fixant pas (rentabilité 1) présentaient plus souvent un syndrome inflammatoire restant inexpliqué : 50 % de syndromes inflammatoires restant inexpliqués chez les patients avec une TEP/CT négative.
- Les patients avec une TEP/CT classée en catégorie de rentabilité 2 présentaient plus souvent des maladies tumorales (32% des rentabilités 2 sont classées au final dans le groupe de pathologies oncologiques).

Avec $p = 0.0004$

La figure 9 récapitule les informations recueillies par les analyses univariées classées selon la rentabilité du résultat de la TEP/CT.

Figure 9 : récapitulatif des analyses univariées selon le résultat de la TEP/CT.

Rentabilité 0 <i>Faux positif</i>	30% étaient classés « restant inexpliqués » 30% étaient au final « inflammatoires » 60% biopsie post-TEP/CT
Rentabilité 1 <i>Examen négatif</i>	50% étaient classés « restant inexpliqués » 60% ne sont pas altérés (80% sans perte de poids, 90% sans anorexie) 95% biopsies des artères temporales négatives
Rentabilité 2 <i>Aide diagnostic</i>	30% étaient classés « cancers » 60% biopsie post-TEP/CT
Rentabilité 3 <i>Fait le diagnostic</i>	63% étaient classés « inflammatoires » 80% absence de fièvre

Tableau 14 : étiologies retenues lorsque la TEP/CT a fait le diagnostic chez 19 patients.

Maladies inflammatoires non infectieuses	N=12	Aortite inflammatoire non infectieuse (n=7) Vascularite des gros vaisseaux sans aortite (n=5)
Maladies tumorales	N=2	Rechute cancer du rein (n=1) Rechute cancer ORL (n=1)
Maladies infectieuses	N=4	Aortite infectieuse sur matériel endovasculaire (n=1) Pneumopathie (n=1) Inflammation résiduelle d'infection de site opératoire (n=1) Abscess dentaire (n=1)
Autre	N=1	Fracture de cheville (n=1)

Enfin, parmi les patients avec un état inflammatoire restant inexplicé, une TEP/CT ne fixant pas (rentabilité 1) n'était pas associée à une évolution plus favorable (P=0.13).

Apport de la TEP/CT lorsque le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'est pas rentable

Nous avons essayé de comparer l'apport du scanner TAP et de la TEP/CT pour le diagnostic des syndromes inflammatoires inexpliqués dans notre série. Afin de vérifier si les 2 examens amènent des informations complémentaires, nous avons réparti la population des patients ayant bénéficié d'une TP/CT et d'un scanner TAP dans un tableau de contingence (Tableau 15). Pour chaque patient nous avons classé les examens :

la TEP/CT est rentable pour le patient (rentabilité 2+3) ou non rentable pour le patient (rentabilité 0+1)

le scanner TAP montre une anomalie aiguillant vers le diagnostic final, ou au contraire est négatif ou montre une anomalie sans rapport avec le diagnostic final.

Le tableau de contingence montre bien l'absence de recouvrement des groupes de patients.

Tableau 15 - comparaison des performances diagnostiques de la TEP avec la rentabilité du scanner TAP.

		Scanner thoraco-abdomino-pelvien		Total
		Anomalie non significative ou pas d'anomalie	Anomalie significative pour le diagnostic	
TEP/CT	Non rentable [0+1]	N=56 (46.3%)	N=21 (17.3%)	N=77 (63.6%)
	Rentable [2+3]	N=26 (21.5%)	N=18 (14.9%)	N=44 (36.4%)
	Total	N=82 (67.8%)	N=39 (32.2%)	N=121 (100%)

Concernant les performances diagnostiques de la TEP/CT :

Notre analyse rapporte une sensibilité de 68.63% (IC95 0.58-0.77), une spécificité de 73.81% (IC95 0.57-0.86), une valeur prédictif positive de 86.42% (IC95 0.77-0.93) et une valeur prédictive négative de 50.79% (IC 95 0.36-0.62).

DISCUSSION

Rappel des résultats

Nous avons donc étudié de façon rétrospective la rentabilité diagnostique de la TEP /CT lors du bilan étiologique d'un syndrome inflammatoire d'origine indéterminée. Nous avons vu que les résultats de la TEP/CT ont aidé au diagnostic dans 38.9% des cas. Dans 13.2% des cas, essentiellement des maladies inflammatoires non infectieuses la TEP/CT semblait même décisive pour le diagnostic. Cependant, les résultats de la TEP/CT ont fait errer la prise en charge dans 17.4% des cas. L'apport diagnostique est peut-être surévalué. En effet, en identifiant à posteriori les dossiers pour lesquels la TEP/CT n'était pas indispensable car les résultats du simple scanner pouvaient déjà permettre d'avoir le diagnostic, l'apport diagnostique passe de 38.9 % à 31%. Lors de cette dernière analyse, nous avons remarqué que la TEP/CT a permis de rattraper trois diagnostics de cancer. L'apport diagnostique de la TEP/CT lorsque le résultat du scanner thoraco-abdomino-pelvien n'était pas contributif était de 21.5%. Lorsque la TEP/CT était rentable et fixait, le délai diagnostique des patients était divisé par presque trois. Enfin, lorsque l'examen était négatif, la moitié des patients restait sans diagnostic à la fin de la prise en charge.

Mise en perspective des résultats avec la littérature

L'objectif était d'étudier les pratiques de la "vraie vie" du service de médecine interne du CHU d'Amiens. Ainsi, vouloir inclure seulement des "fièvres d'origine indéterminées" selon les critères de Durak-Street ne nous semblait pas refléter exactement la population auxquelles nous nous confrontons régulièrement, même si c'est cette définition qui est encore souvent utilisée dans les études les plus récentes.

Nous avons donc préféré une approche plus pragmatique des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée, avec ou sans fièvre (43% des patients inclus dans notre étude sont fébriles), tout en respectant les critères diagnostiques de Keijn⁴. D'ailleurs, des travaux récents, comme la cohorte de Schonau en 2017, préfèrent aussi inclure les SOI avec les FOI.

La taille de l'échantillon inclus a été importante (n=144) et a permis de se comparer aux autres études de cohorte travaillant autour du même thème. A notre connaissance il n'existe que quatre études dont la population dépasse 100 patients inclus, et une seule étude dont la population dépasse 200 patients (240 malades FOI + SOI dans la série prospective récente de Schonau en 2017).

La répartition des groupes étiologiques a été à peu près concordante avec la littérature concernant les maladies tumorales et les maladies inflammatoires non infectieuses. La prévalence des infections dans la littérature semble un peu plus élevée que dans notre étude (13.2% dans notre étude contre 20-25% en général¹⁶). Cependant, comme nous l'avons déjà rappelé, la prévalence des maladies infectieuses est soumise à de nombreux

biais (pays, régions, taille des centres hospitaliers, organisations des services, techniques diagnostiques, etc.).

Le taux des états inflammatoires restant inexpliqués a aussi été concordant avec les données connues (29.2% dans notre cas, pour 11-60%⁶ dans la littérature dont 20.8% pour Shonau⁸). Seul notre taux d'évolution non favorable semble un peu plus haut dans ce groupe de patients (11.8% des patients inclus dans notre cas, contre 2-9%²⁵ dans la littérature). Cependant, les causes de décès de nos patients classés « restant inexpliqués » ne sont pas connues. Nous ne pouvons donc pas imputer l'éventuelle maladie sous-jacente au décès. Une durée de suivi plus conséquente aurait peut-être aussi permis de constater plus de disparition spontanée du syndrome inflammatoire.

Nous n'avons pas réussi à montrer dans notre série une relation entre syndrome inflammatoire modéré (CRP < 35 mg/L) restant inexpliqué et l'obésité, peut-être à cause d'un effectif insuffisant. Cependant, cette observation nous semble toujours valable empiriquement⁶⁵.

Le taux de prescription de scanner thoraco-abdomino-pelvien pré-TEP/CT peut sembler un peu bas (81% des patients inclus). Le scanner a pu être réalisé après la TEP/CT dans quelques cas. Il a probablement aussi été choisie volontairement une stratégie diagnostique sans scanner dans quelques cas particuliers : si le praticien avait déjà effectué une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale par exemple. Cette stratégie "TEP/CT avant le scanner" a été proposée récemment par l'équipe Allemande de Schonau⁸. Celle-ci consistait à prescrire la TEP/CT dès le début de la prise en charge, s'il n'y avait pas d'indice clinique potentiel, ou si le patient avait la triade : plus de 50 ans, absence de fièvre et CRP supérieure à 30mg/L. Si la TEP/CT était négative, l'auteur proposait un bilan de 2eme ligne dont pouvait faire partie le scanner.

Cependant, notre tableau de contingence montrant l'apport respectif du scanner TAP et de la TEP/CT (tableau 15), ne semble pas conforter cette attitude, et montre plutôt que les deux examens apportent des informations différentes. Le coût des examens, ainsi que leur accessibilité entrent en ligne de compte également. Des caractéristiques propres des patients peuvent également influencer sur l'ordre des examens (allergie au produit de contraste, insuffisance rénale, claustrophobie, diabète déséquilibré, douleurs empêchant de rester immobile longtemps, etc.)

Notre tableau rapportant l'apport diagnostique de chaque examen est à pondérer, comme dans les autres études (table 3). Il concerne bien sûr la situation dans laquelle les patients classés SOI/FOI ont eu une TEP ce qui n'est pas le cas de tous les FOI/SOI en pratique. En effet, un certain nombre de patients classés SOI dans le service ont eu un diagnostic final sans nécessiter de prescrire une TEP. Nos données sont cependant globalement superposables à celles des autres grandes séries. Par contre, pour les endoscopies digestives, nous avons un apport diagnostique bien supérieur à ce qui est habituellement rapporté (21% de coloscopies rentables dans notre cas, contre 5%¹³ dans la littérature). Ce décalage est probablement lié à un biais de définition entre les études ou à un biais lié au centre dans le recrutement des patients ou l'organisation des soins. Le panoramique dentaire n'est pas rentable du tout même si des anomalies sont très fréquemment retrouvées. Ces anomalies ne sont pas concordantes avec le tableau clinique (44.4 % d'anomalies dans notre cas, pour 30%²⁹ dans la littérature). Cet examen peu invasif n'est cependant pas inutile au patient

dans le cadre d'une prise en charge globale. De plus dans notre série nous avons tout de même un diagnostic de foyer dentaire fait à la TEP/CT (qui d'ailleurs, n'avait pas bénéficié de panoramique dentaire avant la réalisation de la TEP/CT)

Les marqueurs tumoraux n'ont pas été très rentables non plus (marqueurs positifs concordants avec le diagnostic final uniquement pour 4 patients), mais ici aussi on se frotte à un biais important de population. En effet dans notre population incluse, il est surtout question de patients avec potentiellement des marqueurs tumoraux positifs et un scanner négatif (un patient altéré, inflammatoire, avec un marqueur tumoral digestif élevé et un scanner positif ne sera pas classé dans les SOI).

L'apport diagnostique de la biopsie des artères temporales chez les plus de 55 ans a été de 10%, ce qui a été tout à fait comparable à ce qui est connu (avec un apport diagnostique entre 7-17% dans les cohortes prospectives¹³⁻²⁶).

L'apport de la clinique n'a pas pu être étudié de façon rétrospective.

Le calcul des délais diagnostiques a été délicat. Nous avons considéré que la date de début du syndrome inflammatoire a été le premier jour de prise en charge par le service (consultation ou hospitalisation). La dernière date a été celle du jour de la pose du diagnostic (information recueillie avec la lecture du dossier médical). Lorsque le patient était classé « restant inexplicé », la dernière date a été celle du dernier contact rapporté dans le dossier médical (ou le cas échéant, la date du décès si celle-ci était notée dans le dossier).

Dans quelques cas, le syndrome inflammatoire existait depuis des mois (voir années) et n'avait soit jamais été exploré, soit exploré par une autre équipe sans succès. Dans ces cas précis, nous avons estimé la première date d'après les courriers antérieurs à la prise en charge en médecine interne. Enfin, les patients avec les délais diagnostiques les plus longs ont souvent été classés dans les fièvres suspectes d'être génétique. La découverte du spectre de ces mutations a pu rendre certains patients difficiles à classer au début des années 2000 (pour mémoire, notre date de début d'inclusion est 2004).

Le délai de réalisation de la TEP/CT dans notre étude était de 34.5 jours en médian, ce qui semble tout à fait logique dans la chronologie de la prise en charge (premier contact avec le patient en consultation ou aux urgences, séries d'examens paracliniques préalables, puis selon les périodes le délai d'accès à la TEP).

La décision de séparer les différents types de rentabilité vient du fait que généralement la définition d'un « apport diagnostique » est assez floue. Cette stratification a permis une analyse plus fine de l'apport diagnostique et a apporté des chiffres de rentabilité plus crédible (ici 31% après avoir révisé l'utilité de la TEP/CT chez les patients classés en rentabilité 2). Pour mémoire, on retrouve dans la littérature depuis 2002 des apports diagnostiques très différents, allant de 16 à 70%). Nous avons choisi de mettre à part les situations où la TEP/CT « faisait le diagnostic seule ». Bien-sûr c'est un abus de langage. Le diagnostic était posé face à un faisceau d'arguments comme toujours, mais dans ces situations la TEP/CT était vraiment décisive dans l'avancée vers le diagnostic, par un aspect très caractéristique d'une pathologie.

La TEP/CT semble l'examen paraclinique le plus rentable pour le diagnostic, discrètement devant le scanner, la coloscopie puis la clinique dans la littérature. Sa place semble donc importante. Il faut cependant encore rappeler que notre population étudiée était incluse par le prisme de la TEP, et que donc des patients chez qui un diagnostic a été posé sans TEP étaient méconnus.

Lorsque la TEP/CT fixe, elle pourrait raccourcir le délai diagnostique. Dans notre travail les patients qui avaient une TEP/CT qui fixait et qui était rentable avaient un délai diagnostique significativement plus court (ce que nous ne pouvons pas savoir a priori). Ce raccourcissement du délai diagnostique nous semble important sur plusieurs points. D'une part pour le patient, qui est ainsi potentiellement hospitalisé moins longtemps, et qui reçoit également moins d'actes diagnostiques après la réalisation de celle-ci, pour qui un traitement adapté peut être proposé plus vite. D'autre part pour l'assurance maladie, pour laquelle la diminution du nombre de jours d'hospitalisation et du nombre examens paracliniques sont une économie. Ces arguments sont contrebalancés par le prix de l'examen lui-même (1000 euros avec le forfait technique⁶⁵). Cet aspect économique de la TEP dans les états inflammatoires prolongés n'a été étudié qu'à deux reprises²¹⁻⁵². Le cout final de la prise en charge d'une FOI dans ces deux études européennes était d'environ 11 000 euros. D'ailleurs, l'étude de Becerra⁵² calcule une économie de 5471 euros si la TEP/CT est réalisée dès la deuxième semaine de prise en charge.

On pourrait alors discuter trois attitudes pour placer la TEP/CT dans l'arbre diagnostique. Soit réaliser la TEP/CT quand les autres examens paracliniques (endoscopies, biopsies, imageries, etc) n'ont pas été contributifs. Mais nous l'avons vu, la TEP/CT possède le meilleur apport diagnostique.

Soit réaliser la TEP/CT après de nombreuses explorations paracliniques, mais avant les gestes les plus invasifs.

Soit réaliser la TEP/CT très précocement devant l'absence d'indices cliniques potentiels et la présence de facteurs prédictifs d'une meilleure rentabilité (absence de fièvre, sujet âgé, syndrome inflammatoire important).

En parallèle, et avant de placer la TEP/CT, il convient de se concentrer sur la recherche d'indices cliniques potentiels. Nous avons vu que la clinique est assez rentable dans la littérature, avec un apport diagnostique oscillant entre 19 et 31%¹³. Elle est également peu chère. Il n'est probablement pas superflu de réinterpréter le tableau clinique avec un autre interniste expérimenté (comme le proposait Kleijn²⁶) avant de poursuivre des investigations plus invasives.

Le délai diagnostique est curieusement absent dans les études de cohortes, notamment les dernières cohortes prospectives. Il nous semble important que la validation d'une stratégie diagnostique plutôt qu'une autre se porte également sur le délai diagnostique (il n'est ainsi donc pas uniquement question de faire le diagnostic, mais aussi de le faire rapidement). Pour mémoire, le délai diagnostique médian était de 71 jours lorsque la TEP/CT fixait et était rentable, contre 175 jours lorsque la TEP/CT ne fixait pas. Nous n'avons retrouvé que deux études déclarant parfaitement leur délai diagnostique médian¹³⁻⁴¹, et ils étaient respectivement de 53 jours et de 55 jours.

Ces résultats sur la TEP/CT sont contrebalancés par le taux de faux positifs assez importants (ici 17.4%). Ces taux élevés de faux positifs sont déjà connus. Nous avons retrouvé entre 0 et 45%⁴¹⁻⁵⁰ de faux-positifs lors de notre propre revue de la littérature sur le sujet. Ces faux positifs sont très peu détaillés dans les études, notamment leur impact économique et iatrogène sur le patient (biopsies blanches, endoscopies, majoration du délai d'hospitalisation, complications, etc.). Nous avons vu également que les patients présentant

un faux positif de la TEP/CT ont un délai diagnostique presque 1.5 fois supérieur aux patients qui ont une TEP/CT négative.

En analyse univariée, la tendance a été de retrouver des patients plus altérés lorsque la TEP/CT fixait, que le résultat soit un vrai positif ou un faux positif (76% d'altération de l'état général dans le groupe de rentabilité 0, 41% dans le groupe de rentabilité 1 et 67% dans le groupe de rentabilité 2). Il semble logique de penser qu'en cas de maladie cachectisante et très inflammatoire, le reflet de cet hypermétabolisme pathologique se traduise sur une imagerie métabolique comme la TEP/CT. D'ailleurs dans notre étude, lorsque la TEP/CT ne fixait pas, la moitié des patients restaient inclassés (le risque de découverte d'une néoplasie est probablement faible si le suivi est suffisant).

Les patients sans fièvre avaient souvent une TEP/CT plus rentable (80% des patients classés en rentabilité 3, et 60% des patients classés en rentabilité 2 n'avaient pas de fièvre contre (contre 49% des rentabilités 1 et 52% des rentabilités 0). Cette dernière donnée avait déjà été retrouvée dans la cohorte de Shonau⁸, et faisait partie d'un des trois marqueurs prédictifs majeurs d'une meilleure rentabilité de l'examen

Les forces et faiblesses

Les forces de notre étude, sont la taille de notre population incluse, comme déjà abordé dans le paragraphe précédent. La période d'inclusion de 13 ans a permis un suivi satisfaisant des patients classés inexpliqués afin d'en mesurer la valeur pronostique.

Notre définition des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée est reproductible et permet de se comparer à d'autres études de cohortes, utilisant des critères diagnostiques semblables ou voisins. Une partie importante de notre cohorte inclus des patients que l'on peut classer également comme des fièvres d'origine indéterminée (ce qui augmente la reproductibilité avec les études plus anciennes, car la majorité de ces études n'étudiaient que les FOI).

Bien qu'étude rétrospective, chaque dossier a été analysé individuellement et l'histoire de la maladie resynthétisée. Les calculs des délais de prescriptions des examens et des délais diagnostiques semblent ainsi assez précis.

D'ailleurs, la qualité de l'enquête diagnostique est aussi une des forces de l'étude. En effet, le taux important de réalisation des examens paracliniques classiques avant la TEP/CT a permis une analyse de leur apport diagnostique respectif (et ainsi le comparer à celui de la TEP).

Le biais de sélection entre la ville et l'hôpital semble mineur. Avec les critères diagnostiques les plus récents, il devient plus logique de retrouver quelques prises en charge de SOI et/ou de FOI en libéral. Mais rapidement, l'accès à la TEP/CT et aux explorations invasives nécessitent généralement un investissement hospitalier. Il est probable que notre échantillon soit assez exhaustif pour représenter la situation épidémiologique du bassin de population du CHU d'Amiens.

Enfin, notre approche pragmatique et fidèle à la pratique quotidienne permet une reproductibilité satisfaisante pour d'autres projets.

Il faudra bien évidemment tenir compte du caractère rétrospectif de notre travail et des modalités du recueil de données.

En effet, le recueil des informations est uniquement tiré des comptes rendus d'hospitalisation, de consultation, des observations médicales et des résultats d'examen. L'interprétation a posteriori de chaque situation singulière qu'est le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée, a été laissée à la discrétion du groupe de travail. C'est-à-dire que les conclusions tirées de l'observation à posteriori, sans avoir participé à la prise en charge, ont pu être différentes de la conclusion des praticiens à l'époque.

La longue période d'inclusion des patients peut induire des biais. En 13 ans, les indications et la manipulation de la prescription de la TEP/CT ont évolué. Les praticiens prescripteurs ont été nombreux, avec pour chacun une expérience différente tant soit sur l'abord d'un syndrome inflammatoire ou dans la gestion des résultats d'une TEP.

Les médecins nucléaires qui ont rédigé les comptes rendus au fil des années ont aussi été nombreux (et la validité inter-individuelle dans cette situation n'est pas connue). Pour cet examen et les autres examens paracliniques, il n'y a eu aucune lecture centralisée.

Bien sûr, notre travail porte sur l'intérêt de la TEP/CT dans le cadre des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée. Nous ne pouvons conclure sur l'approche des SOI en dehors de ce champ. D'autant plus que notre liste de patients inclus a été réalisée à partir d'une liste de prescription de TEP en médecine interne au CHU d'Amiens.

Il est possible que quelques patients rentraient tout à fait dans les critères d'inclusions et qu'il y ait eu une prescription de TEP/CT, mais pas au CHU d'Amiens (en clinique libérale ou en centre hospitalier périphérique). Cependant cette population est probablement limitée, au moins dans la période la plus ancienne de l'étude. Nous constatons ces derniers temps que certains patients arrivent à la consultation, ou dans le service de médecine interne avec déjà une TEP/CT réalisée sur demande du médecin traitant ou d'autres collègues.

Ensuite, la place de la TEP/CT dans la stratégie diagnostique n'a jamais été déterminée à l'avance. Elle a été placée parfois très rapidement dans la prise en charge ou parfois très tardivement, voire des mois après le début des manifestations. Son impact diagnostique a pu être différent par manque de reproductibilité ou de standardisation.

Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique dans un centre hospitalier universitaire. Elle est probablement soumise à un effet centre dont on mesure mal la portée. La population de patients en médecine interne reste une population particulière dans son recrutement.

CONCLUSION

L'apport diagnostique de la TEP/CT semble intéressant lors de l'étude des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée (avec ou sans fièvre) chez les patients pris en charge dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens.

Sa rentabilité diagnostique de 31% est la plus élevée des différentes techniques paracliniques utilisées pour diagnostiquer ces malades.

De plus, il semble que cet examen puisse raccourcir le délai diagnostique chez ces patients.

Cependant, ces avantages sont contrebalancés par le taux élevé de faux positifs dont les conséquences iatrogènes et économiques ne sont pas connues. Ces derniers points vont prochainement faire l'objet d'une étude ancillaire visant à préciser les coûts induits directement par les faux positifs de la TEP/CT.

BIBLIOGRAPHIE

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 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. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993 ;72(3):184-96
4. M. H. A de Kleijn, Elisabeth & C Knockaert, Daniël & W. M van der Meer. Fever of unknown origin: a new definition and proposal for diagnostic work-up *Eur J Intern Med* 2000; 11(1):1-3
5. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003 12;163(9):1033-41.
6. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert D. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *Eur J Intern Med.* 2009 ;20(4):415-8
7. Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM1, Bleeker-Rovers CP1, Oyen WJG. fever of unknown origin, the value of FDG-TEP/CT. *Semin Nucl Med.* 2018 ;48(2):100-107
- 8 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.* 2018 ;77(1):70-77
9. Vidal KL, A.-L- Fauchais, J. Monteil. fever of unknown origin. *Médecine nucléaire* 2009 ;33:522-32
10. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospital. *Clin Infect Dis.* 1992 ;15(6):968-73
11. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med.* 1994 ;33(2):67-73
12. Bharucha T, Rutherford A, Skeoch S, Alavi A, Brown M, Galloway J. Diagnostic yield of FDG-PET/CT in fever of unknown origin: a systematic review, meta-analysis, and Delphi exercise. *Clin Radiol.* 2017 ;72(9):764-771

13. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, Mudde AH, Dofferhoff TS, Richter C et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007 ;86(1):26-38
14. Gaeta GB, Fusco FM, Nardiello S. Fever of unknown origin: a systematic review of the literature for 1995 to 2004. *Nucl Med Commun*. 2006 ;27(3):205-11
15. S. Madaule, K. Delavigne, I. Charlat. Paradox of fever of unknown origin. *Médecine Nucléaire* 2008; 32(3), 161-172
16. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545-51
17. Werner M, Andersson R, Olaison L, Høgevik H. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2003 ;82(4):263-73
18. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with fever of unknown origin: a 3-year prospective survey. *Infection*. 2006 ;34(2):87-90
19. Sørensen HT, Møllekjær L, Skriver MV, Johnsen SP, Nørgård B, Olsen JH et al. Fever of unknown origin and cancer: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2005 ;6(11):851-5
20. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a nonuniversity hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(8):632-8
21. Balink H, Bennink RJ, Veeger NJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ. 18 F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin. *Clin Nucl Med*. 2014 May;39(5):419-25
22. Perrin AE, Goichot B, Andrès E. *Rev Med Interne* 2002 ;23(8): 683-689
23. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 1996 ; 156(6):618-20
24. Kieffer P. Suivi à long terme des syndromes inflammatoires inexpliqués (à propos de 23 observations) [thèse]. Lyon: université Claude-Bernard; 1989
25. Riblet-Augey L. Syndromes inflammatoires inexpliqués. A propos de 77 observations. *Revue de la littérature* [thèse]. Lyon: université Claude-Bernard; 1993
26. De Kleijn E, Vandenbroucke J, Van Der Meer J. Fever of unknown origin (FUO). II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine* 1997;76:392-400
27. Lortholary O, Guillemin L, Bletry O, Godeau P. Fever of unknown origin: a retrospective multicentric study of 103 cases, 1980-1988. *Eur J Intern Med* 1992;3:109-20.

28. Dupond JL, Gil H, Giraudet P, Gibey R, Desmurs H, de Wazières B. Intérêt du profil proteique dans les syndromes inflammatoires inexpliqués. Rev Med Interne 1997 ; 18(5):367-372
29. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1993 Nov;41(11):1187-92
30. de Kleijn EM, Oyen WJ, Claessens RA, Corstens FH, van der Meer JW. Utility of scintigraphic methods in patients with fever of unknown origin. Arch Intern Med. 1995 Oct 9;155(18):1989-94
31. Hamada T, Matsuura H, Oono T, Morizane S, Yamasaki O, Asagoe K et al. Karyotypic analysis of bone marrow cells in pyodermic lesions associated with myelodysplastic syndrome. Arch Dermatol. 2008 ;144(5):643-8
32. Meaux-Ruault N, Magy N, Angonin R, Kantelip B, Gil H, Dupond JL. Valeur de la biopsie ostéomédullaire dans le diagnostic des syndromes inflammatoires inexpliqués. Rev Med Interne 2003; 24(1):52
33. Hot A, Coppéré B, Pérard L, French M, Rousset H et al. Contribution de la biopsie ostéomédullaire au diagnostic des syndromes inflammatoires biologiques chroniques. Rev Med Int 2006 ;27(3):412-13
34. Mattioni S, Grateau G. The role of biomarkers in patients with fever of unknown origin and recurrent fever. Immuno-analyse et biologie spécialisée 2013 ; 28(5-6):343-352
35. Hot A, Pérard L, Hervieu V, Coppéré B, Desmurs-Clavel H, Rousset H et al. Apport de la biopsie hépatique au diagnostic des fièvres prolongées inexpliquées. Rev Med Int 2006 ;27(3):413-14
36. Le Duc-Pennec A, Robin P, Abgral R, Le roux PY, Le Berre R, Salaun PY et al. FDG PET and infectious diseases. Med Nucl 2017; 41(2):115-25
37. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med. 2007 ;48(1):35-45
38. 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 (DHCC) and Ga-67 citrate SPECT. Eur J Nucl Med. 2000 ;27(11):1617-25
39. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H et al. Clinical value of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. Clin Infect Dis. 2001 ;32(2):191-6
40. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG-PET in patients with fever of unknown origin. Nucl Med Commun. 2001 ;22(7):779-83.

41. Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of (18)fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* 2004 ;15(3):151-156
42. Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Højgaard L. F.UO: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 ;31(5):622-6
43. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 ;31(1):29-37
44. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2008 ;49(12):1980-5
45. Girard C, Hot A, Bilotey C, Cathébras P, Vital Durand D, Peyramond D et al. Contribution du PET scan dans le diagnostic étiologique des fièvres prolongées inexpliquées : à propos de 100 cas. *Rev Med Int* 2010; 31(S3):350
46. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med.* 2009 ;34(12):862-8
47. Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matějovič M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: A value of 18F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *European Journal of Radiology* 2010 ;73(3):518-25
48. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, Bi S, Li JJ, Sheng GP et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22(1):112-16
49. Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [18F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol med* 2011 ; 116(5):809-20
50. Benesser Alaoui H, Harmouche H, Maamar M, Elalj A, Adnaoui M, Tazi Mezalek Z et al.. Apport de la tomographie par émission de positons dans les syndromes inflammatoires inexpliqués : à propos de 13 cas. *Rev Med Int* 2012 ; 33(S2):174-75
51. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L. Place of (18)F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 ;31(8):1727-33
52. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM et al. Analysis of costeffectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of F-18-FDG PET-CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012 ;31(4):178-86
53. Manohar K, Mittal BR, Jain S, Sharma A, Kalra N, Bhattacharya A, et al. F-18 FDG-PET/CT in evaluation of patients with fever of unknown origin. *Jpn J Radiol.* 2013 ;31(5):320-7

54. Reffad AM, Parisse S, Bonnefoy PB, Prevot-Bitot N, Granjon D, Decousus M et al. Rôle de la [18]-FDG TEP/TDM dans les syndromes inflammatoires inexpliqués ou d'origine inconnue. *Médecine nucléaire* 2014; 38(3):145
55. Deliu D, Castilla-lièvre MA, Boulahbel O, Desarnaud S, Fior R. Place de la TEP/TDM au 18F-FDG dans le bilan étiologique des syndromes inflammatoires inexpliqués. *Médecine nucléaire* 2014; 38(3):145
56. Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, Cetiner M, Ferhanoglu B. Diagnostic contribution of (18)F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2014 ;19:53-8
57. Buch-Olsen KM, Andersen RV, Hess S, Braad PE, Schifter S. 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin: Clinical value. *Nucl Med Commun.* 2014 ;35(9):955-60
58. Sheng ZK, Li JJ, Zhao K, Sheng JF. Diagnostic value of PET/CT in patients with fever of unknown origin. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22(6):150
59. Singh N, Kumar R, Malhotra A, Bhalla AS, Kumar U, Sood R. Diagnostic utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in pyrexia of unknown origin. *Indian J Nucl Med.* 2015; 30(3): 204–212
60. Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM.* 2015 ;108(4):289-98
61. Pereira AM, Husmann L, Sah BR, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* 2016 Jan;37(1):57-65
62. Hung BT, Wang PW, Su YJ, Huang WC, Chang YH, Huang SH et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis.* 2017 ;62:10-17
63. Hao R, Yuan L, Kan Y, Li C, Yang J. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2013 ;34(7):682-8
64. Takeuchi M, Dahabreh IJ, Nihashi T, Iwata M, Varghese GM, Terasawa T. Nuclear Imaging for Classic Fever of Unknown Origin: Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2016 ;57(12):1913-1919
65. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels. *JAMA.* 1999 ;282(22):2131-5
66. Décision du 16 janvier 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. *Journal officiel de la république française*, 12 février 2017

RESUME

Rentabilité diagnostique de la TEP/CT dans la prise en charge des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée dans le service de Médecine Interne du CHU d'Amiens

Introduction : Le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (SOI) est une préoccupation fréquente en médecine interne. L'objectif était d'étudier la rentabilité diagnostique de la TEP/CT pour l'exploration d'un SOI dans un service de médecine interne.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens chez les patients pour lesquels il avait été réalisé une TEP/CT, entre Octobre 2004 et Avril 2017. Les patients étaient inclus si la TEP/CT avait été prescrite pour l'exploration d'un SOI. Les patients étaient classés selon l'apport de la TEP/CT au diagnostic de leur SOI : l'examen a fait le diagnostic, l'examen a participé au diagnostic (en ciblant une zone à biopsier ou alimentant de façon pertinente l'argumentation diagnostique), l'examen a été négatif ou l'examen a fait errer le diagnostic avec un faux positif.

Résultats : Sur les 763 patients ayant bénéficié d'une TEP/CT, 144 ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 67.7 ans [IQR 55.8-75.8], avec 56% d'hommes. Les diagnostics retrouvés à la fin de la prise en charge étaient variés : 13.2% de maladies infectieuses, 33% de maladies inflammatoires non infectieuses, 16% de maladies tumorales, et 8.3% d'autres pathologies. Cependant 29.2 % des états inflammatoires restaient inexplicables à l'issue de l'hospitalisation initiale, avec une évolution ensuite favorable dans la moitié des cas. La fièvre était présente dans 43% des cas, et l'altération de l'état général dans 40 %. Avant la prescription de la TEP/CT : 81% des patients avaient eu un scanner thoraco-abdominal, 30% une coloscopie, 43% une échographie cardiaque, 27% une biopsie de moelle osseuse, 27% une biopsie artérielle temporale et 15% un bilan dentaire. Sur les 144 patients ayant eu leur TEP/CT pour explorer le SOI : l'examen a fait le diagnostic à lui tout seul dans 13.2% des cas; l'examen a participé au diagnostic dans 26% des cas; l'examen était négatif dans 43.7% des cas. Il était donc noté que la TEP/CT a fait errer la prise en charge dans environ 17% des situations.

Par contre, quand elle fixait et était rentable, elle divisait le délai diagnostique entre la première consultation et la date du diagnostic par 2.7 (en moyenne 142 jours vs 63 jours, $p=0.0006$). Et il divisait par 3.1 le délai diagnostique entre la date de réalisation de la TEP/CT et la date du diagnostic (en moyenne 47 jours vs 16 jours, $p=0.007$). Quand la TEP/CT fixait (que l'examen soit rentable ou non), elle divisait le délais diagnostique médian après la TEP/CT par deux (25 jours [6-55] lorsque l'examen fixait, contre 50 jours [9-236] lorsque l'examen ne fixait pas, $p=0.0323$). Le délai de réalisation médian de la TEP/CT était de 34 jours [IQR 17-85]. De façon générale, le résultat de la TEP/CT se soldait par une localisation hypermétabolique à biopsier dans 30% des cas. En analyse univariée, la TEP/CT semblait plus rentable chez les patients sans fièvre ($p=0.0467$) et avec une altération de l'état général ($p=0.007$). Lorsque le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'était pas contributif, la TEP/CT l'était dans 21.5% des cas.

Conclusion : La TEP/CT garde une rentabilité correcte dans le SOI et semble raccourcir le délai diagnostique lorsqu'il fixe. Cependant, ses faux-positifs peuvent être lourds de conséquences.

Mots clés : tomographie par émission de positons, médecine nucléaire, usage diagnostique, inflammation, fièvre d'origine inconnue

Value of PET / CT for the management of inflammatory syndromes of undetermined origin in the Internal Medicine department of the University Hospital of Amiens

Introduction : Inflammation of unknown origin (IUO) is a common concern in the internal medicine departments. The aim of our study was to examine the diagnostic value of PET / CT for the investigation of patients with IUO in an internal medicine department.

Materials and methods : We performed a retrospective cohort study in the internal medicine department of Amiens University Hospital in the patients for whom a PET/CT was performed, between October 2004 and April 2017. Patients were included if PET / CT has been prescribed for the exploration of IUO. The patients were classified according to the result: the PET/CT made the diagnosis, the PET/CT participated in the diagnosis (by targeting an area to biopsy or feeding relevantly the diagnostic argumentation), the PET/CT was negative or the PET / CT gave false positive result.

Results : From the 763 patients in the cohort, 144 were included. The median age was 67.7 years [IQR55.8-75.8], with 56% men. The diagnoses finally retained were varied: 13.2% of infectious diseases, 33% of noninfectious inflammatory diseases, 16% of tumoral diseases, and 8.3% of other pathologies. However, IUO remained unexplained in 29.2% of the patients by the end of the hospital work-up with a subsequent favourable evolution in half of the cases. Fever was present in 43% of the cases, and failure to thrive in 40%. Before the prescription of PET / CT: 81% of the patients had a thoraco-abdominal CT scan, 30% a colonoscopy, 43% a cardiac ultrasound examination, 27% a bone marrow biopsy, 27% a temporal artery biopsy and a 15% dental x-ray. From the 144 patients who had their PET / CT scan for IUO: the PET/CT made the diagnosis on its own in 13.2% of cases; the PET/CT participated in the diagnosis in 26% of cases; the PET/CT was negative in about 43.7% of cases. It was therefore noted that PET / CT misorient the management in 17% of situations. Contrariwise, when the PET/CT fixed and was helpful, it divided the diagnosis period between the first consultation and the date of the diagnosis by 2.7 (on average 142 days vs 63 days, $p = 0.0006$). And it divided by 3.1 the diagnostic delay between the date of completion of the PET / CT and the date of diagnosis (47 days vs 16 days, $p = 0.007$). When the PET/CT fixed (relevant result or not) it divided the median time to diagnosis after PET / CT by two (25 days [6-55] when the test fixed versus 50 days [9- 236] when it does not fix, $p = 0.0323$). Its median completion time was 34 days [17-85]. The result of PET / CT ended by a hypermetabolic location to biopsy in 30% of cases. In univariate analysis, PET / CT seemed to be more in patients without fever ($p = 0.0467$) and with general impairment ($p = 0.007$). When thoracoabdominopelvic CT was not contributory, PET / CT was in 21.5% of cases.

Conclusion : PET / CT seems to be useful for the diagnostic workup of IUO and seems to shorten the diagnostic delay. However, its false positive results may have serious consequences.

Key words : Positron-Emission tomography, nuclear medicine, diagnostic use, inflammation, fever of unknown origin

Rentabilité diagnostique de la TEP/CT dans la prise en charge des syndromes inflammatoires d'origine indéterminée dans le service de Médecine Interne du CHU d'Amiens

Introduction : Le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée (SOI) est une préoccupation fréquente en médecine interne. L'objectif était d'étudier la rentabilité diagnostique de la TEP/CT pour l'exploration d'un SOI dans un service de médecine interne.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective dans le service de médecine interne du CHU d'Amiens chez les patients pour lesquels il avait été réalisé une TEP/CT, entre Octobre 2004 et Avril 2017. Les patients étaient inclus si la TEP/CT avait été prescrite pour l'exploration d'un SOI. Les patients étaient classés selon l'apport de la TEP/CT au diagnostic de leur SOI : l'examen a fait le diagnostic, l'examen a participé au diagnostic (en ciblant une zone à biopsier ou alimentant de façon pertinente l'argumentation diagnostique), l'examen a été négatif ou l'examen a fait errer le diagnostic avec un faux positif.

Résultats : Sur les 763 patients ayant bénéficié d'une TEP/CT, 144 ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 67.7 ans [IQR 55.8-75.8], avec 56% d'hommes. Les diagnostics retrouvés à la fin de la prise en charge étaient variés : 13.2% de maladies infectieuses, 33% de maladies inflammatoires non infectieuses, 16% de maladies tumorales, et 8.3% d'autres pathologies. Cependant 29.2 % des états inflammatoires restaient inexpliqués à l'issue de l'hospitalisation initiale, avec une évolution ensuite favorable dans la moitié des cas. La fièvre était présente dans 43% des cas, et l'altération de l'état général dans 40 %. Avant la prescription de la TEP/CT : 81% des patients avaient eu un scanner thoraco-abdominal, 30% une coloscopie, 43% une échographie cardiaque, 27% une biopsie de moelle osseuse, 27% une biopsie artérielle temporale et 15% un bilan dentaire. Sur les 144 patients ayant eu leur TEP/CT pour explorer le SOI : l'examen a fait le diagnostic à lui tout seul dans 13.2% des cas; l'examen a participé au diagnostic dans 26% des cas; l'examen était négatif dans 43.7% des cas. Il était donc noté que la TEP/CT a fait errer la prise en charge dans environ 17% des situations.

Par contre, quand elle fixait et était rentable, elle divisait le délai diagnostique entre la première consultation et la date du diagnostic par 2.7 (en moyenne 142 jours vs 63 jours, $p=0.0006$). Et il divisait par 3.1 le délai diagnostique entre la date de réalisation de la TEP/CT et la date du diagnostic (en moyenne 47 jours vs 16 jours, $p=0.007$). Quand la TEP/CT fixait (que l'examen soit rentable ou non), elle divisait le délais diagnostique médian après la TEP/CT par deux (25 jours [6-55] lorsque l'examen fixait, contre 50 jours [9-236] lorsque l'examen ne fixait pas, $p=0.0323$). Le délai de réalisation médian de la TEP/CT était de 34 jours [IQR 17-85]. De façon générale, le résultat de la TEP/CT se soldait par une localisation hypermétabolique à biopsier dans 30% des cas. En analyse univariée, la TEP/CT semblait plus rentable chez les patients sans fièvre ($p=0.0467$) et avec une altération de l'état général ($p=0.007$). Lorsque le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'était pas contributif, la TEP/CT l'était dans 21.5% des cas.

Conclusion : La TEP/CT garde une rentabilité correcte dans le SOI et semble raccourcir le délai diagnostique lorsqu'il fixe. Cependant, ses faux-positifs peuvent être lourds de conséquences.

Mots clés : tomographie par émission de positons, médecine nucléaire, usage diagnostique, inflammation, fièvre d'origine inconnue

Key words : Positron-Emission tomography, nuclear medicine, diagnostic use, inflammation, fever of unknown origin

