



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Impact de la TEP au [¹⁸F]-FDG dans la prise en charge des
syndromes infectieux et inflammatoires chez les sujets âgés**

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin à 18h
au Pôle Recherche

Par Alice Jaillard - Dubois

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien Huglo

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck Semah

Monsieur le Professeur François Puisieux

Monsieur le Docteur Cédric Gaxatte

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Grégory Petyt

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACP : Analyse en composante principale

ATB : Antibiothérapie

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : C réactive Protéine

CRP_{max} : CRP maximale entre le début des symptômes et la réalisation de la TEP

CRP_{TEP} : CRP au moment de la TEP (à 2 jours d'intervalle maximum)

DS : Déviation Standard

EANM : European Association of Nuclear Medicine

EI : Endocardite infectieuse

FDG : Fluoro-désoxyglucose

GLUT : Glucose transporteur

HAS : Haute Autorité de Santé

IQ : Intervalle inter-quartile

IRA : Insuffisance rénale aigüe

IRC : Insuffisance rénale chronique

keV : Kilo-électron-volt

MBq : Mégabecquerel

MIP : Maximal intensity projection

NPCI : Néphropathie induite par l'injection de produits de contraste iodés

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSEM : Ordered subset expectation maximization

PCI : Produits de contraste iodés

SI : Syndrome inflammatoire

SNMMI : Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

SSR : Soins de suite et de réadaptation

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TOF : Time of flight

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

VS : Vitesse de sédimentation

TABLE DES MATIERES

A. RESUME	13
B. INTRODUCTION	14
I) SYNDROMES INFECTIEUX ET INFLAMMATOIRES DU SUJET AGE.....	14
1) <i>Epidémiologie : sujets âgés et hospitalisation</i>	14
2) <i>Syndromes infectieux et sujets âgés</i>	15
a) Les pathologies infectieuses aiguës sont fréquentes chez le sujet âgé.....	15
b) Les pathologies infectieuses aiguës sont plus graves chez le sujet âgé.	16
c) La symptomatologie clinique est souvent atypique.	16
d) Le pronostic est lié à la rapidité de mise en œuvre du traitement adéquat.....	17
3) <i>Fièvre ou syndrome inflammatoire chez le sujet âgé : un point d'appel ubiquitaire au-delà des syndromes infectieux isolés</i>	18
a) La fièvre	18
b) Le syndrome inflammatoire.....	19
c) Les pathologies à évoquer.....	20
II) TEP-FDG ET SYNDROMES INFECTIEUX ET INFLAMMATOIRES.....	22
1) <i>Généralités sur la TEP au ¹⁸F-FDG</i>	22
a) Radiotracteur émetteur de positons.....	22
b) Détection des radionucléides émetteurs de positons.....	24
c) TEP couplée au TDM.....	25
2) <i>Le ¹⁸F-FDG : un traceur ubiquitaire du métabolisme cellulaire</i>	26
a) Le ¹⁸ F-FDG.....	26
b) Traceur ubiquitaire	26
c) Recommandations sur l'utilisation du ¹⁸ F-FDG dans le cadre de l'infection et de l'inflammation	29
3) <i>Déroulement d'une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG en pratique</i>	30
a) Avant l'examen	30
b) Arrivée dans le service : préparation du patient.....	31
c) Injection du ¹⁸ F-FDG	32
d) Acquisition des images.....	32
e) Effets secondaires.....	34
f) Contre-indications	34
4) <i>TEP au ¹⁸F-FDG et bilans de fièvre ou syndrome inflammatoire d'origine indéterminée</i>	35
a) Critères de Petersdorf et Beeson.....	35
b) Critères de Durack et Street	35
c) Définition actuelle de la fièvre d'origine indéterminée.....	36
d) Syndrome inflammatoire d'origine indéterminée.....	36
e) Les principales étiologies des fièvres ou syndrome inflammatoire inexplicés	37
f) TEP au ¹⁸ F-FDG et fièvre d'origine indéterminée	38
5) <i>Utilisation de la TEP dans les bilans de bactériémie</i>	40
6) <i>Utilisation de la TEP dans les bilans d'endocardite</i>	42
7) <i>Avantages et inconvénients de la TEP au ¹⁸F-FDG pour le bilan des syndromes infectieux et inflammatoires</i>	45
a) Avantages de la TEP au ¹⁸ F-FDG versus imagerie radiologique	45
b) Avantages de la TEP au ¹⁸ F-FDG versus les autres examens de médecine nucléaire.....	46
c) Inconvénients.....	46
III) PROJET PROSPECTIF	47
IV) OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	50

C. MATERIEL ET METHODES.....	51
I) POPULATION INCLUSE DANS L'ETUDE	51
1) Critères d'inclusion	51
2) Critères d'exclusion	51
II) ACQUISITION TEP	52
III) RECUEIL DES DONNEES	53
1) Caractéristiques des patients.....	53
2) Données techniques de la TEP au ¹⁸ F-FDG.....	54
3) Caractéristiques de l'hospitalisation et de l'anamnèse	54
4) Données biologiques.....	55
5) Diagnostic final.....	56
6) Résultats de la TEP.....	56
7) Identification des TEP avec impact positif.....	56
a) Ont été considérées comme TEP avec impact positif.....	56
b) N'ont pas été considérées comme TEP avec impact positif	57
8) Identification des TEP avec impact négatif.....	58
9) Identification des TEP sans impact positif ni impact négatif.....	59
IV) ANALYSE STATISTIQUE	59
D. RESULTATS.....	61
I) POPULATION.....	61
II) IMPACT POSITIF ET NEGATIF	63
1) Population totale	63
2) Sous-groupe de patients avec fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué	64
3) Sous-groupe des patients adressés pour « bactériémie-endocardite »	67
III) TEP N'AYANT PAS D'IMPACT	69
IV) FAUX POSITIFS ET FAUX NEGATIFS DE LA TEP	69
V) DECOUVERTES FORTUITES EN TEP.....	71
VI) FACTEURS ASSOCIES AUX TEP AVEC IMPACT POSITIF	72
a) CRP _{TEP} et ratio CRP _{TEP} /CRP _{max}	73
b) Délai entre le début d'hospitalisation et la TEP	75
c) Antibiothérapie le mois précédent la TEP	75
d) Délai entre le début des symptômes et la TEP	76
e) Service prescripteur	76
f) Analyse en composante principale	78
g) Arbre décisionnel.....	79
VII) FACTEURS ASSOCIES AUX TEP AVEC IMPACT NEGATIF	81
a) CRP et ratio CRP _{TEP} /CRP _{max}	81
b) Délai entre le début d'hospitalisation et la TEP	82
c) Arbre décisionnel.....	83
VIII) SYNTHESE DES RESULTATS	84
E. DISCUSSION.....	85
I) IMPACT DE LA TEP	85
1) Sous-groupe des patients adressés pour fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqués.....	86
a) Impact de la TEP dans les bilans de fièvre d'origine indéterminée dans la littérature	86
b) Comparaison entre nos résultats et les résultats de la littérature.....	87
2) Sous-groupe de patients adressés pour bactériémie/endocardite.....	89
II) FACTEURS ASSOCIES AUX RESULTATS DE LA TEP.....	91
1) Pas de « profil patient »	91
2) CRP _{TEP}	91

3) <i>Ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}</i>	93
4) <i>CRP_{max}</i>	94
5) <i>Antibiothérapie le mois précédant la TEP</i>	95
6) <i>Délai début d'hospitalisation-TEP et service prescripteur</i>	96
7) <i>Délai début des symptômes-TEP</i>	96
III) CONCORDANCE DIAGNOSTIC TEP - DIAGNOSTIC FINAL	97
1) <i>Faux négatifs</i>	98
2) <i>Faux positifs</i>	98
IV) LIMITES DE L'ETUDE	99
1) <i>Etude rétrospective</i>	99
a) <i>Biais de sélection</i>	100
b) <i>Biais d'information</i>	101
2) <i>Gold standard</i>	101
3) <i>Hétérogénéité des patients inclus</i>	102
4) <i>Faible effectif</i>	102
5) <i>Recueil des données</i>	103
V) SYNTHESE	103
1) <i>Impact positif</i>	104
2) <i>Impact négatif</i>	105
3) <i>TEP = CRP 3D</i>	106
4) <i>TEP dans le bilan de syndromes infectieux et inflammatoires du sujet âgé</i>	107
a) <i>Examen de débrouillage en l'absence d'orientation clinique</i>	107
b) <i>Absence d'injection de produits de contrastes iodés</i>	107
c) <i>Exposition aux rayonnements faible</i>	108
d) <i>Impact médico-économique</i>	109
VI) ETUDE PROSPECTIVE ULTERIEURE	110
F. CONCLUSION	112
G. REFERENCES	113

A. RESUME

Contexte : Chez les sujets âgés, les pathologies infectieuses et inflammatoires sont fréquentes et de diagnostic parfois difficile; la TEP au ^{18}F -FDG est de plus en plus utilisée dans le bilan paraclinique de ces pathologies. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la TEP sur la prise en charge des pathologies infectieuses et inflammatoires du sujet âgé, et de rechercher les facteurs associés à l'impact de la TEP.

Méthode : Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des patients de plus de 75 ans ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG pour un motif infectieux ou inflammatoire de décembre 2015 à juin 2017 au CHRU de Lille. Des données cliniques et paracliniques ont été recueillies. Dans chaque situation nous avons évalué si la TEP avait un impact positif (induisait une modification thérapeutique) ou un impact négatif (permettait d'écarter un diagnostic). Puis, nous avons recherché les facteurs associés à l'impact positif et à l'impact négatif de la TEP.

Résultats: 83 patients, d'âge moyen $84,8 \pm 5,8$ ans ont été inclus. La TEP avait un impact positif dans 25% des cas et un impact négatif dans 58% des cas. Le diagnostic évoqué à l'issue de la TEP était concordant avec le diagnostic final à la sortie de l'hospitalisation dans 93% des cas. La TEP a permis le diagnostic de 12 pathologies infectieuses, 5 pathologies inflammatoires et 4 cancers. 16 TEP n'avaient ni impact positif ni impact négatif : parmi celles-ci, 10 TEP retrouvaient une infection active mais qui avait déjà été diagnostiquée auparavant. Il y avait 2 faux positifs et 4 faux négatifs de la TEP. Les facteurs associés à l'impact positif de la TEP étaient la CRP au moment de la TEP (CRP_{TEP} , $p=0,000003$), la ratio $\text{CRP}_{\text{TEP}}/\text{CRP}_{\text{max}}$ (la CRP maximale au cours de l'épisode infectieux, $p=0,000002$), l'antibiothérapie le mois précédent la TEP ($p=0,0004$) et le délai entre le début d'hospitalisation et la TEP ($p=0,003$). Les facteurs associés à l'impact négatif étaient la CRP_{max} ($p=0,009$), la CRP_{TEP} ($p=0,00000002$), le ratio $\text{CRP}_{\text{TEP}}/\text{CRP}_{\text{max}}$ ($p=0,000001$) et le délai entre le début d'hospitalisation et la TEP ($p=0,03$).

Conclusion: La TEP permet un diagnostic performant de la plupart des étiologies de syndrome inflammatoire du sujet âgé en pratique courante, pour peu que le syndrome inflammatoire soit significatif au moment de la TEP et que la pathologie ne soit pas décapitée par un traitement probabiliste.

B. INTRODUCTION

I) SYNDROMES INFECTIEUX ET INFLAMMATOIRES DU SUJET AGE

1) Epidémiologie : sujets âgés et hospitalisation

Il existe plusieurs définitions de sujet âgé :

- L'OMS retient le critère d'âge de 65 ans et plus.
- Dans les différentes recommandations de la HAS, la définition proposée pour "sujet âgé" comprend les personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65 ans et polypathologiques.
- Pour le calcul des taux d'équipements et de services destinés aux personnes âgées en France, l'âge de 75 ans est plus pertinent.

L'espérance de vie augmente d'un semestre par an. En France, au 1^{er} janvier 2017, les personnes âgées de 65 ans ou plus représentent 19,2 % de la population, et près d'un habitant sur dix a au moins 75 ans [1].

En 2001, les personnes âgées ont effectué 32,5 % de l'ensemble des séjours dans les unités de soins de courte durée des établissements hospitaliers publics et privés, alors qu'elles ne représentaient que 16 % de la population. C'est aux âges avancés que les taux d'hospitalisation (nombre annuel de séjours à l'hôpital pour 1000 habitants) sont les plus élevés: 438/1000 chez les 65-74 ans, 578/1000 chez les 75-84 ans et 610/1000 au-delà [2].

Les sujets âgés représentent donc une part grandissante de la population hospitalisée, et les durées de séjour augmentent avec l'âge [3].

2) Syndromes infectieux et sujets âgés

a) Les pathologies infectieuses aiguës sont fréquentes chez le sujet âgé.

Il existe une susceptibilité aux infections accrue chez les sujets âgés en raison de plusieurs facteurs physiologiques notamment : la sénescence du système immunitaire, la fragilité des barrières physiologiques (cutané-muqueuses), la polypathologie, la polymédication, la carence protéino-énergétique, la moindre efficacité des réponses vaccinales, les risques épidémiques accrus chez les patients institutionnalisés...

Si l'on s'intéresse aux pneumopathies aiguës par exemple, elles sont 3,5 fois plus fréquentes après 65 ans [4].

L'enquête PRIAM sur la prévalence nationale des infections en Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) [5] a été réalisée en 2005. Il s'agissait d'une enquête nationale, transversale, périodique sur un mois donné. Les résultats ont concerné 44 870 résidents d'âge moyen 86 ans de 577 établissements différents. Le taux de prévalence des infections était de 11,23 %. Les infections respiratoires représentaient le premier site infectieux (41 %), suivies des infections urinaires (24 %) et des infections cutanées (10 %).

La prévalence et l'incidence des infections aiguës ne sont pas connues de façon précise chez les sujets âgés non institutionnalisés, mais il s'agit d'un motif d'hospitalisation fréquent.

Fraser et al. ont inclus, dans une cohorte prospective multicentrique, 920 patients fébriles hospitalisés, d'âge moyen 66,7 +/- 18,2 ans [6]: les infections les plus fréquentes étaient les infections urinaires (35%), suivies des infections respiratoires basses (19%) et des infections cutanées et des parties molles (9%).

b) Les pathologies infectieuses aiguës sont plus graves chez le sujet âgé.

Les pathologies infectieuses sont responsables d'une morbi-mortalité plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.

Le taux de mortalité à un an suite à une pneumopathie aiguë est deux fois supérieur chez les patients de plus de 65 ans comparativement aux adultes jeunes [7]. Les infections urinaires sont cinq fois plus mortelles chez les sujets âgés, les appendicites aiguës quinze fois plus...[8]

Les pathologies infectieuses aiguës chez les personnes âgées sont donc plus fréquentes, plus graves et de plus mauvais pronostic que chez l'adulte jeune, à la fois en raison du terrain et des comorbidités (l'affection aiguë peut être responsable de défaillances d'organe en cascade), mais aussi des présentations cliniques souvent frustrées et atypiques responsables d'un retard diagnostique [9].

c) La symptomatologie clinique est souvent atypique.

Obtenir le diagnostic étiologique d'un syndrome infectieux aigu de façon précise et précoce n'est pas si aisé en gériatrie [10]:

- la fièvre est absente dans 20 à 30% des cas
- il existe de nombreuses présentations atypiques : par exemple une confusion isolée révélant une infection alors qu'il n'existe aucune affection du système nerveux central
- les pneumopathies aiguës peuvent se révéler sans toux ni expectorations, et les infections urinaires sans aucun signe fonctionnel.

Une étude rétrospective s'est intéressée à la prévalence des présentations cliniques atypiques chez 633 sujets âgés de plus de 65 ans ayant consulté aux urgences [11].

- La prévalence des présentations cliniques atypiques était de 28.6%
- L'absence de fièvre lors d'une pathologie supposée donner de la fièvre (pneumopathie, abcès pulmonaire, infection urinaire, infection cutanée et des parties molles, tuberculose, infection abdominale aiguë type appendicite, endocardite, infection systémique, choc septique) était la présentation atypique la plus fréquente : 53 cas sur 154 soit 34,42%.
- L'absence de douleur lors d'une pathologie typiquement douloureuse (syndrome coronarien aigu, uropathie obstructive, affection abdominale aiguë type appendicite, abcès hépatique) était également une atypie fréquente avec 18 cas sur 42 soit 42,86%.
- Les facteurs associés de façon indépendante avec l'existence d'une présentation clinique atypique étaient : l'infection urinaire compliquée et l'existence d'une démence

Une étude prospective multicentrique a inclus 293 patients de plus de 75 ans pris en charge dans un service d'urgence médicale pour infection [12]. Seuls 185 patients (64%) remplissaient les critères classiques de sepsis, c'est à dire le syndrome de réponse inflammatoire systémique secondaire à l'infection.

d) Le pronostic est lié à la rapidité de mise en œuvre du traitement adéquat

Les difficultés diagnostiques vont avoir un impact non négligeable sur le pronostic car la prescription d'une antibiothérapie adaptée est une urgence lors d'une infection aiguë bactérienne.

Une cohorte prospective multicentrique a étudié 920 patients fébriles hospitalisés [6] :

- L'antibiothérapie initiale probabiliste était inadaptée à l'agent microbiologique finalement retrouvé chez plus d'un tiers des patients (319 patients, soit 35,6%).
- La mortalité à 1 mois était significativement supérieure dans le groupe de patients ayant reçu une antibiothérapie initiale inadaptée (20,1% versus 11,6% $p=0,001$).
- La durée moyenne d'hospitalisation était également augmentée, d'au moins 2 jours, dans ce groupe de patient ($p=0,006$).

Il est par ailleurs démontré que l'identification rapide d'un sepsis et l'introduction précoce de thérapies adaptées à son étiologie, améliorent le pronostic du patient et réduisent la mortalité liée au sepsis [13].

Les pathologies infectieuses sont donc fréquentes et graves chez les sujets âgés, et une démarche diagnostique efficace est nécessaire pour une prise en charge précoce et adaptée.

3) Fièvre ou syndrome inflammatoire chez le sujet âgé : un point d'appel ubiquitaire au-delà des syndromes infectieux isolés

a) La fièvre

La fièvre est une hausse de la température centrale au-dessus des variations normales circadiennes. La température centrale considérée comme normale est $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ le matin et $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ le soir. Il existe en effet des variations physiologiques en lien avec l'âge, le sexe, le rythme nyctéméral et l'activité physique. La fièvre désigne classiquement une température corporelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$ le matin ($38,3^{\circ}\text{C}$ le

soir). La fièvre est le reflet de la réponse hypothalamique à l'agression tissulaire. L'hyperthermie apparaît en réponse à des substances pyrogènes exogènes et endogènes (cytokines...). De nombreuses étiologies, infectieuses et non infectieuses, sont possibles.

b) Le syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire (SI) est classiquement défini par l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et par l'élévation des protéines de l'inflammation dont les principales sont : la C reactive protein (CRP), l'haptoglobine, le fibrinogène, la protéine sérique amyloïde. D'autres anomalies biologiques peuvent être aussi retrouvées au cours d'un SI en fonction de son intensité et de sa durée : une thrombocytose, une anémie normo- ou microcytaire arégénérative, une hyperferritinémie, une élévation des alpha2- et des gammaglobulines à l'électrophorèse des protéines et une hypoalbuminémie.

En pratique clinique, l'association VS et CRP et éventuellement fibrinogène suffit pour établir le diagnostic de SI chez la personne âgée. Lorsque le SI dure plus de 3 semaines, on parle de SI prolongé ou persistant.

L'interprétation de la VS est délicate car de nombreuses situations, avec ou sans inflammation, sont susceptibles d'entraîner son élévation. La détermination du seuil de la VS le plus discriminant en termes de spécificité et de sensibilité est largement débattue chez la personne âgée. Dans les deux sexes, la VS augmente avec l'âge.

[14]

Le dosage de la CRP est très largement utilisé. Son taux normal est inférieur à 6 mg/l. Sa cinétique est très rapide, elle est produite par la foie et sa sécrétion commence 4 à 6 heures après une stimulation inflammatoire (via l'interleukine 6)

avec un pic à 36 heures [15]. La CRP peut commencer à diminuer après 24-36 heures de traitement bien conduit. Elle se normalise beaucoup plus rapidement que la VS après la disparition de l'infection. Elle s'élève nettement lors des infections bactériennes et au cours de la plupart des maladies inflammatoires (Horton, périartérite noueuse...). C'est un examen de routine, facile, automatisé, et de faible coût.

c) Les pathologies à évoquer

Les pathologies donnant de la fièvre ou un syndrome inflammatoire ne sont pas seulement infectieuses, mais également inflammatoires, tumorales, vasculaires... [14]. La fièvre d'origine indéterminée chez le sujet âgé est le plus souvent dû à une présentation atypique d'une maladie classique [16].

Les principales étiologies à rechercher systématiquement chez les sujets âgés sont :

- **Les étiologies infectieuses, qui représentent environ 50 % des cas:**
 - Les infections respiratoires et génito-urinaires regroupent à elles seules un tiers des cas.
 - Les foyers infectieux ORL et dentaires
 - Les infections cutanées (érysipèle, escarres et ulcères infectés).
 - Les infections abdominales : cholécystite, angiocholite, diverticulite, gastroentérites bactériennes (en particulier à *Clostridium difficile* favorisées par les antibiotiques à large spectre), l'abcès sous-phrénique ou pelvien, en cas d'antécédents chirurgicaux et les fécalomes qui peuvent s'accompagner d'un discret SI et d'une fébricule (par pullulation microbienne en amont et translocation bactérienne).

- L'endocardite subaiguë ou aiguë
 - La tuberculose
 - La spondylodiscite
 - La méningite, qui sera évoquée devant des céphalées ou une confusion fébrile.
- **Les cancers et hémopathies, qui représentent 20 à 25 % des cas dont un tiers correspond aux hémopathies :**
 - le lymphome malin non hodgkinien
 - la myélodysplasie
 - le myélome ou la maladie de Waldenström
 - le cancer du rein (syndrome paranéoplasique)
 - le cancer du sein et de l'ovaire chez la femme
 - le cancer de prostate chez l'homme
 - le cancer colorectal
 - le cancer bronchopulmonaire
- **Les pathologies inflammatoires ou systémiques qui représentent environ 20 à 25 % des cas :**
 - la maladie de Horton
 - la pseudopolyarthrite rhizomélique
 - la polyarthrite rhumatoïde
 - les thyroïdites auto-immunes
 - la périartérite noueuse
 - la sclérodermie

- la maladie de Wegener
- la maladie lupique
- **Les maladies vasculaires**
 - La maladie veineuse thromboembolique : phlébite et embolie pulmonaire
 - L'infarctus du myocarde
 - La dissection aortique et la fissuration d'un anévrisme aortique
- **Les étiologies indéterminées**

II) TEP-FDG ET SYNDROMES INFECTIEUX ET INFLAMMATOIRES

1) Généralités sur la TEP au ^{18}F -FDG

a) Radiotracteur émetteur de positons

La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale fonctionnelle.

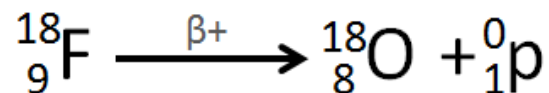
Elle repose sur le principe général de la médecine nucléaire qui permet d'imager in vivo la répartition d'un radiotracteur injecté. Le radiotracteur se compose d'une molécule vectrice marqué par un isotope radioactif (figure 1).



Figure 1 : Schéma d'un radiotracteur

On connaît les propriétés pharmaco-cinétiques de la molécule vectrice injectée et on va pouvoir la suivre dans l'organisme grâce à l'isotope radioactif; on pourra ainsi obtenir des informations sur le fonctionnement d'un organe, la présence d'une cible moléculaire... Ainsi la TEP mesure la distribution tridimensionnelle du radiotracteur.

Dans le cas de la TEP au ^{18}F -FDG on utilise comme isotope radioactif un émetteur de positons : le fluor 18. Le fluor 18 est un isotope instable du fluor, dont la demi-vie est de 109,8 minutes, qui va se désintégrer dans 97% des cas par une émission de positons (désintégration β^+) qui conduit à l'oxygène 18, isotope stable, selon la formule suivante (figure 2).



*Figure 2 : Désintégration β^+ du fluor 18
F : fluor; O : oxygène, p : positon*

Le positon émis va perdre son énergie cinétique dans la matière sur un parcours de l'ordre du millimètre. Puis, lorsque le positon rencontre une particule d'antimatière (un électron libre du milieu) une réaction d'annihilation va conduire à la disparition des deux particules (positon et électron) et à l'émission de deux photons gamma d'énergie 511 kilo-électron-volt (keV) en coincidence c'est à dire à 180° l'un de l'autre (figure 3).

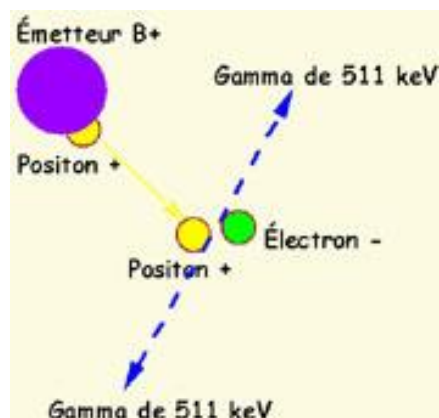


Figure 3 : Schéma de l'annihilation du positon et émission des 2 photons gamma

b) Détection des radionucléides émetteurs de positons

La caméra TEP permet de localiser, de manière indirecte, les radionucléides émetteurs de positons via la détection des 2 photons d'annihilation. La caméra TEP correspond à une couronne de détecteurs capable de détecter les deux photons de 511 keV émis simultanément (dans la même fenêtre temporelle) et dans des directions opposées à la suite de la désintégration d'un émetteur de positon, selon une modalité de détection en coïncidence (figure 4). C'est la détection en coïncidence de ces photons qui permet de localiser le lieu de leur émission et donc de déterminer la distribution du radiotraceur.

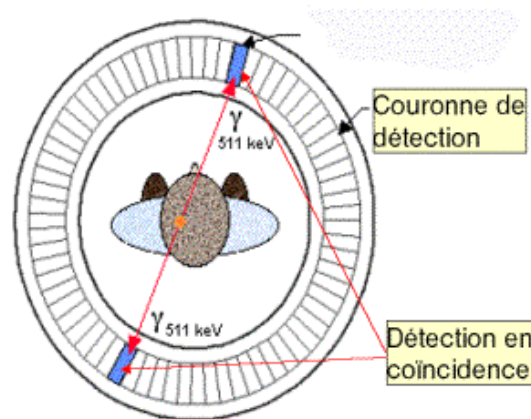


Figure 4 : Couronne de détecteurs TEP

Les détecteurs sont constitués d'un cristal scintillant couplé à un bloc de photomultiplicateurs et à une chaîne électronique de fenêtrage en énergie, de déconvolution du signal et de localisation. Les appareils TEP sont optimisés pour cette détection, en particulier du fait du nombre, de la nature et de la géométrie des cristaux détecteurs (matrices de petits cristaux disposées sur un anneau complet autour du patient) et des performances de l'électronique de traitement du signal. L'acquisition est tridimensionnelle, puis l'examen est reconstruit en coupes grâce à des algorithmes mathématiques (reconstruction itérative). On obtient ainsi des

images TEP reconstruites dans les trois plans de l'espace (coupes axiales, sagittales et frontales).

Le mode d'acquisition 3D (sans septa interposés) permet une meilleure statistique de comptage pour la même activité injectée et est le mode le plus utilisé actuellement. Les performances des caméras TEP récentes sont par ailleurs améliorées par un procédé de détection faisant intervenir la mesure du temps de vol « time of flight : TOF » qui consiste à mesurer la différence de temps d'arrivée au détecteur entre les 2 photons d'annihilation. D'autres moyens d'amélioration des performances consistent en l'utilisation de grands champs de détection, de cristaux très sensibles, ou d'algorithmes de reconstruction de dernière génération.

c) TEP couplée au TDM

Les caméras TEP récentes sont toutes couplées à un tomodynamomètre à rayons X (TDM) et on réalise des imageries hybrides : à la fois anatomique et fonctionnelle. En France, la totalité du parc actuel est constitué de ces instruments hybrides TEP-TDM. La table d'examen est commune mais les 2 imageries sont réalisées de manière séquentielle. L'intérêt de la TDM associée est multiple :

- corriger les images TEP de l'atténuation : lors de la traversée du corps, les photons gamma subissent une atténuation: un foyer hyperfixant situé en profondeur sera donc moins intense qu'un même foyer situé en surface. L'image TDM permettra de connaître l'épaisseur et de la densité des structures traversées par le photon.
- améliorer la localisation topographique et anatomique des foyers hyperfixants
- donner accès aux informations radiologiques fournies par le TDM

L'imagerie TEP va permettre d'obtenir une information semi-quantitative : la concentration relative en radiotraceur en chaque point de l'organe. Cette information sera représentée à l'aide d'une échelle de couleurs.

2) Le ^{18}F -FDG : un traceur ubiquitaire du métabolisme cellulaire

a) Le ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG est le premier médicament radiopharmaceutique émetteur de positons pour lequel une utilité clinique a été reconnue en France, avec pour conséquence la délivrance d'une première AMM en 1998. Le ^{18}F -FDG est un analogue radiopharmaceutique du glucose : le fluorodésoxyglucose (FDG) marqué au fluor 18 (radioisotope du fluor). Il entre dans les cellules par la même voie que le glucose (via les transporteurs GLUT 1 et GLUT 3) et subit également l'action enzymatique de l'hexokinase qui le phosphoryle et le transforme en FDG-6-phosphate. Par contre, il ne peut pas subir les autres actions enzymatiques du cycle métabolique du glucose, de ce fait et comme il est phosphorylé il s'accumule dans les cellules.

L'imagerie de la distribution du ^{18}F -FDG va donc permettre de visualiser les tissus consommateurs de glucose, en cas d'augmentation de la fixation on parlera d'hypermétabolisme.

Il existe dans les cellules tumorales une hyperconsommation de glucose si bien que la TEP-FDG est un examen très performant et dont l'intérêt n'est plus à démontrer en oncologie, aussi bien pour le bilan d'extension initial que pour le suivi thérapeutique.

b) Traceur ubiquitaire

Cependant le FDG est un traceur ubiquitaire, qui n'est pas spécifique des cellules tumorales mais s'accumule également dans les lésions qui ont une concentration élevée en cellules inflammatoires, en particulier polynucléaires neutrophiles (PNN) et macrophages activés. En effet lorsqu'elles sont activées ces cellules peuvent également exprimer des taux élevés de transporteurs du glucose (en particulier GLUT 1 et GLUT 3) et ont une haute activité de l'hexokinase 6 (figure 5) [17,18].

Le caractère ubiquitaire et non spécifique de la TEP au ^{18}F -FDG a initialement été considéré comme une limite du FDG dans son utilisation oncologique, responsable de faux positifs infectieux ou inflammatoires lors de la recherche de lésions cancéreuses.

Mais cette non exclusivité de la TEP au ^{18}F -FDG, et ses performances dans d'autres domaines que la cancérologie lui ont permis d'élargir progressivement ses indications aux pathologies infectieuses et inflammatoires.

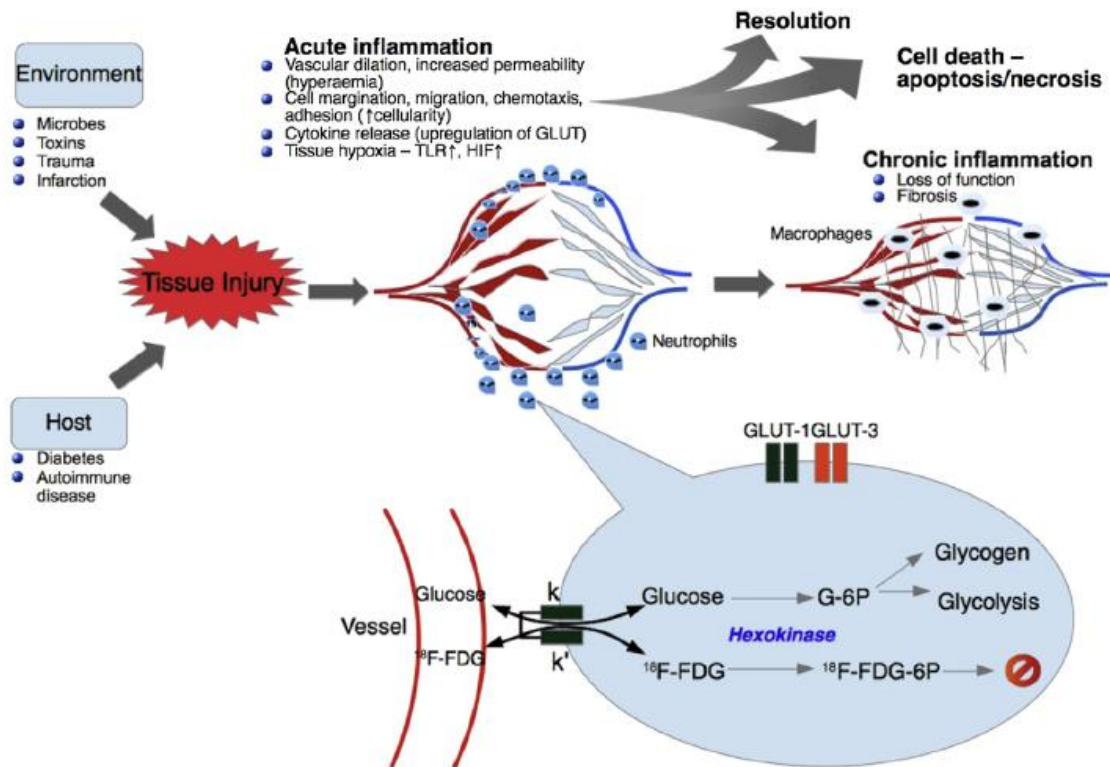


Figure 5 : Accumulation du ¹⁸F-FDG sur les sites inflammatoires.

(Source : Vaidyanathan et al., Clin Radiol 2015 [18])

L'inflammation aiguë en réponse à une agression associée :

- Des phénomènes vasculaires : notamment une vasodilatation, responsable d'une hyperhémie, et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, si bien que plus de ¹⁸F-FDG arrive sur site inflammé.
- Des phénomènes cellulaires :
 - migration des cellules de l'inflammation aiguë, en particulier les PNN, qui sont activés et prolifèrent sur le site de l'inflammation.
 - relargage de cytokines pro inflammatoires, ce qui conduit au recrutement de cellules de l'inflammation. Les cytokines vont aussi up-réguler les transporteurs GLUT1 et GLUT3 sur les cellules inflammatoires et augmenter leur affinité pour le glucose. De façon concomitante il y a une augmentation de l'activité de l'hexokinase 6.

Sur le site d'une inflammation on aura donc une accumulation de cellules inflammatoires activées dans lesquelles le ¹⁸F-FDG s'accumule.

c) Recommandations sur l'utilisation du ¹⁸F-FDG dans le cadre de l'infection et de l'inflammation

Les dernières recommandations internationales de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) et de la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) de 2012 [19] concernant l'utilisation du ¹⁸F-FDG dans le cadre de l'inflammation et de l'infection ont référencés les principales indications infectieuses et inflammatoires pour lesquelles la TEP-FDG est validée :

- ⇒ Infection vertébrale : spondylite et spondylodiscite
- ⇒ Ostéomyélite
- ⇒ Fièvre d'origine indéterminée ce qui inclut
 - fièvre d'origine indéterminée
 - fièvre post-opératoire et sepsis récurrent
 - neutropénie fébrile
 - syndrome inflammatoire biologique isolé (augmentation persistante de la CRP et/ou de la VS)
- ⇒ Recherche de lésions infectieuses chez des patients avec bactériémie à haut risque de complications infectieuses
- ⇒ Sarcoïdose
- ⇒ Vasculite des gros vaisseaux : maladie de Horton et de Takayasu

Il existe d'autres applications bien décrites de la TEP-FDG, pour les pathologies infectieuses, sans preuves suffisantes pour que l'indication soit clairement validée :

- ⇒ Recherche d'infection de kyste rénal ou hépatique chez des patients suivis pour polykystose hépatorenale autosomique dominante
- ⇒ Recherche d'infection de matériel intravasculaire en particulier pacemakers et

cathéters

⇒ Recherche d'infection opportuniste et de pathologies néoplasiques associées au VIH

⇒ Bilan de tuberculose

Enfin, la TEP au FDG a été étudiée dans d'autres situations cliniques pour lesquelles la scintigraphie aux leucocytes marqués est indiquée, et bien que la TEP-FDG soit performante pour le diagnostic de ces pathologies, il n'y a pas encore de données suffisantes pour démontrer sa supériorité comparativement à la scintigraphie aux leucocytes marqués:

⇒ Infection de pied diabétique

⇒ Infection de prothèse orthopédique

⇒ Infection de prothèse vasculaire

⇒ Endocardite

⇒ Maladie inflammatoire intestinale

3) Déroulement d'une TEP-TDM au ^{18}F -FDG en pratique

a) Avant l'examen

- Equilibre glycémique

- Le patient doit être à jeun depuis au moins 6h

- Arrêt également pendant 6h d'une nutrition parentérale ou d'une perfusion contenant du glucose.

- L'ingestion d'eau ou de boissons non sucrées comme le thé ou le café est autorisée

- Il est important que l'équilibre glycémique soit optimal au moment de l'examen, avec idéalement une glycémie inférieure à 2g/L.

- Médicaments

- Les médicaments habituels sont poursuivis, y compris les traitements antalgiques, anxiolytiques et anti-diabétiques oraux.
- En ce qui concerne le patient diabétique insulinodépendant, l'examen peut être envisagé en fin de matinée/mi-journée ; le patient prend alors son petit déjeuner vers 7h avec son injection d'insuline habituelle, puis il reste à jeun jusqu'à l'examen TEP. L'alternative est de réaliser l'examen tôt le matin alors que le patient a réalisé une injection d'insuline lente la veille au soir. Le petit déjeuner sera alors pris avec injection d'insuline rapide après l'examen TEP.

b) Arrivée dans le service : préparation du patient

Afin d'optimiser les performances de l'examen et de limiter les fixations physiologiques (musculaire, graisse brune) :

- Durant la phase de préparation, le patient est installé en position allongée ou semi-allongée ne nécessitant pas d'effort musculaire, en confort thermique pour éviter toute activation de la graisse brune.
- Une perfusion de chlorure de sodium isotonique est mise en place.
- Une vérification de la glycémie capillaire est effectuée. Si la glycémie est supérieure à 2g/L, une injection d'insuline peut être discutée. L'injection du ^{18}F -FDG sera alors réalisée environ 1 heure après l'injection d'insuline ; ce délai d'attente est nécessaire car l'injection d'insuline induit une captation musculaire du ^{18}F -FDG.

c) Injection du ^{18}F -FDG

- Le manipulateur en radiologie injecte le ^{18}F -FDG par voie intra veineuse. L'activité injectée est d'environ 3 méga-becquerel/kg (3MBq/kg).
- Après l'injection du ^{18}F -FDG, la perfusion est laissée en place et permet de compléter l'hydratation.
- Après l'injection, le patient doit rester allongé ou semi-assis, au repos pendant 60 minutes, temps nécessaire à l'accumulation du ^{18}F -FDG dans les tissus cibles, en évitant toute fixation musculaire.

d) Acquisition des images

- L'acquisition des images démarre 60 min post injection, idéalement après miction, vessie vide.
- Lors de l'examen, le patient est allongé sur un lit qui se déplace à l'intérieur d'un anneau détecteur (figure 6). Seule une partie du corps se trouve à l'intérieur de l'appareil. De ce fait, la claustrophobie ressentie par certains patients est nettement atténuée. Cette machine est silencieuse, contrairement à l'IRM. D'abord l'acquisition du scanner est réalisée, et dure quelques secondes. Puis l'acquisition des images TEP est réalisée et dure environ 15 minutes pour une acquisition corps entier. Un exemple d'images obtenues est présenté figure 7.



Figure 6 : TEP/TDM

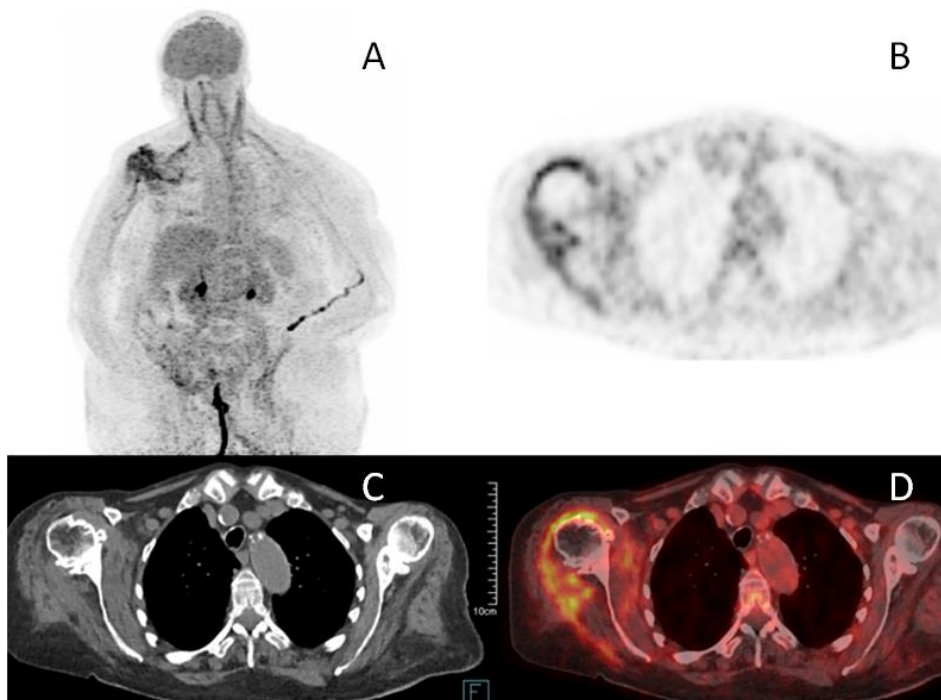


Figure 7: Exemple d'images TEP/TDM d'une patiente incluse dans notre étude pour laquelle la TEP a permis de retrouver une arthrite septique de l'épaule droite

A : image TEP 3D (MIP: maximal intensity projection)

B : image TEP coupe axiale

C : image TDM coupe axiale

D : image de fusion TEP/TDM coupe axiale

e) Effets secondaires

Une TEP au ^{18}F -FDG n'est pas un examen douloureux et aucun effet secondaire n'a été rapporté à ce jour.

Le ^{18}F -FDG ne provoque ni allergie ni toxicité rénale.

Le ^{18}F -FDG est un analogue du glucose mais celui-ci est injecté en extrêmement faible quantité (de l'ordre du nanogramme) : son administration ne perturbe donc pas l'équilibre glycémique.

La dose de rayonnements ionisants délivrée à l'occasion de cet examen est du niveau des faibles à très faibles doses et correspond approximativement, comme les autres examens de radiologie type scanner, à l'exposition naturelle aux rayonnements ionisants reçue en France sur quelques mois ou années. A ce faible niveau d'exposition, aucune conséquence néfaste sur la santé n'a jamais été démontrée.

f) Contre-indications

Il n'existe aucune contre-indication formelle à la réalisation d'une TEP au ^{18}F -FDG.

L'insuffisance rénale et le diabète ne sont pas des contre-indications à la réalisation de l'examen.

La grossesse constitue une contre-indication relative à la réalisation d'une TEP-TDM au ^{18}F -FDG et la décision est donc intégrée dans le cadre de la balance bénéfice/risque, la dose au fœtus étant de l'ordre d'une dizaine de milli-sievert (mSv) en dehors de toute procédure d'optimisation.

4) TEP au ¹⁸F-FDG et bilans de fièvre ou syndrome inflammatoire d'origine indéterminée

La fièvre d'origine indéterminée peut correspondre à 4 contextes cliniques différents : patient immunocompétent, immunodéprimé, neutropénique ou contexte d'infection nosocomiale.

Nous nous intéresserons uniquement à la fièvre d'origine indéterminée chez le patient immunocompétent.

Il existe plusieurs critères diagnostiques pour la fièvre d'origine indéterminée, il s'agit dans tous les cas d'un diagnostic d'exclusion.

a) Critères de Petersdorf et Beeson

Les critères de Petersdorf et Beeson de 1961 incluent [20]:

- Température supérieure à 38°3 (à au moins 2 reprises)
- Persistant pendant plus de 3 semaines
- Et restant d'origine indéterminée après une semaine d'investigations hospitalières

b) Critères de Durack et Street

Les Critères de Durack et Street de 1991 incluent [21]:

- Température supérieure à 38°3 (à au moins 2 reprises)
- Persistant pendant plus de 3 semaines
- Et restant d'origine indéterminée après des investigations appropriées :
 - Après 3j en hospitalisation
 - Après 3j en consultations externes

c) Définition actuelle de la fièvre d'origine indéterminée

- Température supérieure à 38°3 (à au moins 2 reprises)
- Persistant pendant plus de 3 semaines
- Et restant d'origine indéterminée après un bilan minimal [22]:
 - Anamnèse et examen clinique
 - NFS, VS, CRP
 - Ionogramme sanguin, urée, créatinine
 - Bilan hépatique, ferritine, LDH et CPK
 - Electrophorèse des protéines sanguines
 - ECBU
 - Facteur rhumatoïde et facteurs antinucléaires
 - Hémocultures X 3
 - Sérologies CMV, EBV, VIH
 - IDR +/- QuantiFERON
 - Radiographie du thorax et échographie abdominale ou scanner thoraco-abdomino-pelvien

d) Syndrome inflammatoire d'origine indéterminée

Pour le syndrome inflammatoire d'origine indéterminée, les critères diagnostiques sont les mêmes c'est-à-dire :

- Augmentation persistante de la CRP (ou de la VS)
- Pendant plus de 3 semaines
- Restant d'origine indéterminée après des investigations appropriées :
 - Après 3 jours en hospitalisation ou 3 jours en consultations externes
 - Ou après bilan minimal

e) Les principales étiologies des fièvres ou syndrome inflammatoire inexplicés

Les principales étiologies des fièvres ou syndrome inflammatoire inexplicés sont :

- **Les étiologies infectieuses, notamment :**
 - Bactériennes : tuberculose, endocardite, abcès, sinusite
 - Virales : VIH, EBV, hépatites, CMV
 - Parasitaires : paludisme, toxoplasmose
 - Fongiques : candidose invasive

- **Les étiologies tumorales, notamment :**
 - Hémopathies : leucémies et lymphomes
 - Tumeurs solides notamment hépatiques et rénales (fièvre paranéoplasique)

- **Les étiologies vasculaires : maladie thrombo-embolique veineuse**

- **Les étiologies inflammatoires :**
 - Vascularites : maladie de Kawasaki et maladie de Horton
 - Connectivites (lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Still)
 - Granulomatoses (sarcoïdose)

- **Les étiologies iatrogènes et l'hyperthyroïdie.**

Lors des bilans de fièvre d'origine indéterminée, aucun diagnostic n'est retrouvé dans près de 50% des cas [23]. Le diagnostic étiologique d'une pathologie

infectieuse, inflammatoire ou tumorale est souvent fait avant 3 semaines de fièvre et donc les situations qui remplissent les critères de fièvre d'origine indéterminée sont les situations les plus complexes. Le plus souvent la fièvre d'origine indéterminée est liée à une présentation atypique d'une maladie « classique ».

f) TEP au ^{18}F -FDG et fièvre d'origine indéterminée

L'apport de la TEP au ^{18}F -FDG dans le bilan des fièvres ou syndromes inflammatoires d'origine indéterminée a été démontré dans de nombreuses études [24–41]. La TEP au ^{18}F -FDG est devenue un examen diagnostique de routine pour les bilans de fièvre d'origine indéterminée lorsque les indices diagnostiques sont absents, c'est-à-dire lorsque le patient n'a aucun signe ou symptôme orientant le diagnostic et que les premiers examens complémentaires ne sont pas contributifs. Mulders et al. [22] ont proposé une stratégie diagnostique intégrant la TEP au ^{18}F -FDG (figure 8).

La TEP au ^{18}F -FDG est un examen diagnostique très sensible permettant d'identifier, avec une bonne précision anatomique, des foyers hypermétaboliques, et parvenant très souvent à identifier la source de l'infection ou de l'inflammation. La TEP permet également de faire le bilan d'extension des lésions, d'identifier les sites de biopsies et par la suite d'évaluer la réponse thérapeutique.

L'intérêt de la TEP a également été démontré dans les sepsis sévères et chocs septiques d'origine indéterminée [42].

Becerra Nakayo et al. [43] et Balink et al. [44] ont par ailleurs démontré qu'il y avait un intérêt médico-économique à intégrer la TEP au ^{18}F -FDG dans la démarche diagnostique car cela permettait de parvenir plus rapidement au diagnostic, d'éviter

des procédures diagnostiques inutiles, invasives et coûteuses et de diminuer la durée d'hospitalisation.

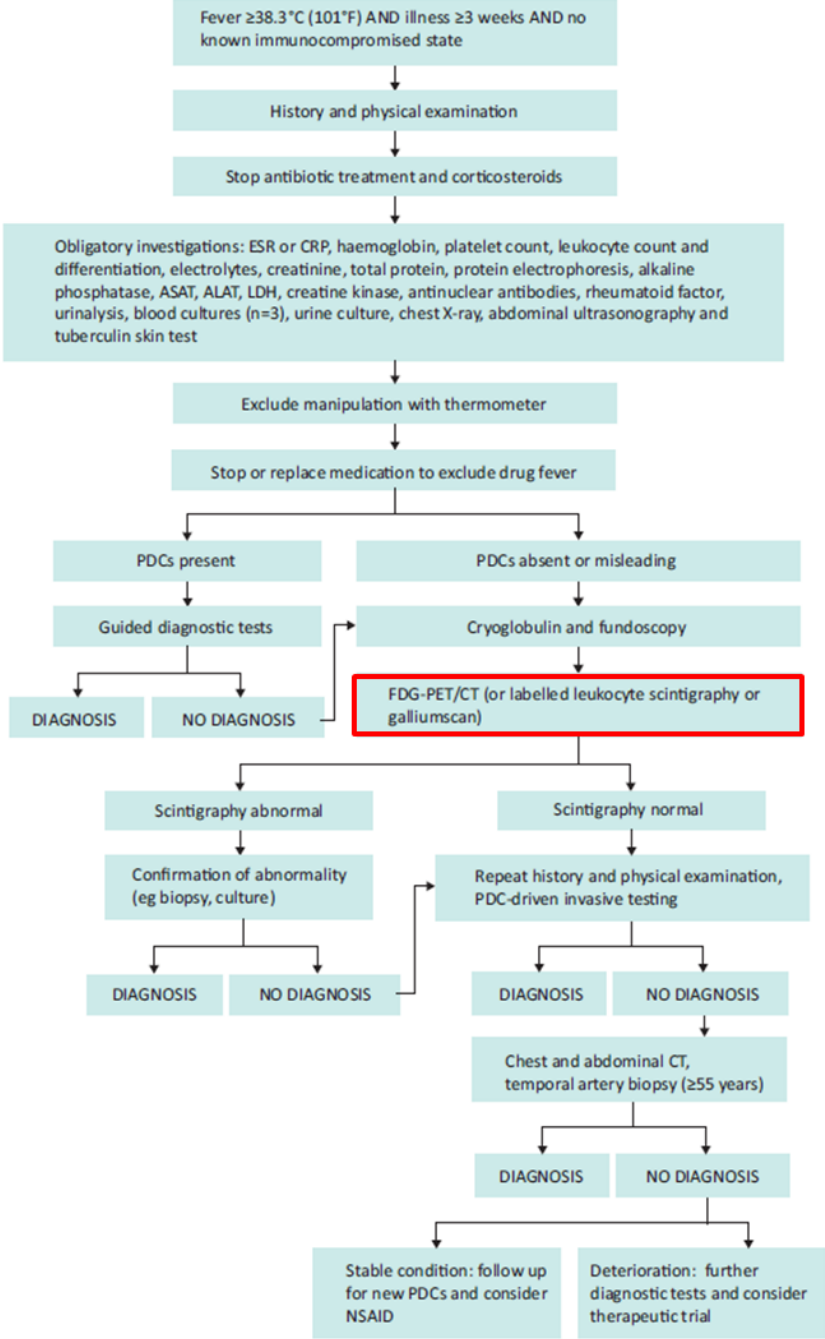


Figure 8 : Stratégie diagnostique dans les bilans de fièvre d'origine indéterminée (Source Mulders-Manders et al. Clin Med 2015 [22])

De nombreuses études [24–41] ont apporté des informations sur les performances de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG en termes de sensibilité, spécificité et utilité clinique dans les bilans de fièvre d'origine indéterminée. Cependant dans ces études le gold standard utilisé pour le diagnostic final retenu est souvent imparfait ce qui rend le calcul de sensibilité et spécificité de la TEP difficile. En effet dans une proportion élevée de cas de fièvre d'origine indéterminée aucun diagnostic étiologique ne peut être établi ou le diagnostic final retenu n'est qu'une hypothèse diagnostique, il est donc difficile d'être formel sur les vrais positifs et les vrais négatifs de la TEP. De plus certains foyers hypermétaboliques identifiés en TEP ne sont pas explorés par la suite et il est donc impossible de savoir s'il agit de faux positifs ou non. Ainsi pour évaluer les performances de la TEP il est plus pertinent de s'intéresser à l'utilité clinique de la TEP c'est-à-dire à son impact sur la prise en charge du patient [45] qu'à sa sensibilité, spécificité, VPP et VPN.

La TEP a un impact dans la prise en charge lorsqu'elle permet de parvenir au diagnostic étiologique de fièvre d'origine indéterminée.

5) Utilisation de la TEP dans les bilans de bactériémie

Une bactériémie est définie biologiquement par la présence de bactéries dans le sang. Elle est mise en évidence par la réalisation d'hémocultures. Les staphylocoques (en particulier *Staphylococcus Aureus*) et *Escherichia Coli* sont responsables de la majorité des bactériémies [46].

La prise en charge des bactériémies repose sur un traitement anti-infectieux, généralement empirique dans un premier temps, à large spectre et orienté par l'examen clinique. Puis l'antibiothérapie est adaptée à l'antibiogramme du germe en cause dans un second temps.

La prise en charge des bactériémies repose également sur la recherche et le traitement de la porte d'entrée infectieuse et des foyers infectieux secondaires.

D'après les recommandations internationales de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) et de la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) [19] la TEP au ^{18}F -FDG est indiquée chez les patients bactériémiques à haut risque de complications infectieuses c'est à dire [47]:

- acquisition communautaire de la bactériémie
- fièvre persistant plus de 72h après l'initiation d'un traitement antibiotique approprié
- signes d'infection persistants ou hémocultures positives plus de 48h après l'initiation d'un traitement antibiotique approprié

En effet, une étude prospective réalisée de 2005 à 2008 chez des patients bactériémiques à haut risque de complications [47] a démontré que significativement plus de métastases septiques étaient retrouvées lorsqu'une TEP au ^{18}F -FDG était réalisée (67,8% versus 35,7% dans une cohorte historique de patients hospitalisés de 2000 à 2004). La mortalité et le taux de récurrence étaient également significativement inférieurs pour les patients de l'étude comparativement à la cohorte historique.

La TEP sera également utile pour rechercher une porte d'entrée infectieuse.

Enfin la TEP est indiquée en cas de bactériémie lorsque le patient est porteur de matériel prothétique, notamment intravasculaire (en particulier pacemakers et cathéters cardiaques) [48].

6) Utilisation de la TEP dans les bilans d'endocardite

L'endocardite infectieuse (EI) est l'infection d'une ou plusieurs valves cardiaques, native ou prothétique, par un germe. Dans la majorité des cas, des turbulences du flux sanguin au niveau valvulaire liées à une valvulopathie ou à la présence de matériel intracardiaque vont être responsables de lésions de l'endocarde sur lesquelles va se faire la greffe infectieuse. Certains agents infectieux sont plus susceptibles de causer une EI en raison de leurs propriétés d'adhérence à l'endothélium, c'est notamment le cas des cocci Gram plus.

La greffe bactérienne ou fongique au niveau de l'endocarde va être responsable du développement de lésions infectieuses telles que les végétations. Les végétations sont constituées d'amas fibrino-plaquettaires et de germes. Leur risque principal est la fragmentation et l'embolisation dans la circulation générale (pour le cœur gauche) ou pulmonaire (pour le cœur droit), se traduisant par des localisations infectieuses secondaires ou des accidents ischémiques.

L'endocardite infectieuse est une pathologie rare (incidence : 30 cas/million/an en France) mais grave, qui reste associée à une mortalité et une morbidité élevées (20% de décès à la phase hospitalière) et dont l'incidence est stable malgré les progrès réalisés en termes de prise en charge médicale et chirurgicale [49,50].

Au cours des dernières années, l'épidémiologie des EI s'est considérablement modifiée : alors que la maladie était le plus souvent subaiguë touchant le sujet jeune porteur d'une valvulopathie post-rhumatismale, elle se présente actuellement sous une forme plus aiguë touchant le sujet âgé sans valvulopathie connue.

En effet actuellement plus d'un tiers des patients concernés ont plus de 70 ans avec un pic d'incidence entre 75 et 79 ans (194 cas /million/an) (figure 9) [51] ; et l'incidence des EI ne diminue pas ; en cause, le vieillissement de la population, l'augmentation du nombre de procédures invasives et des dispositifs intracardiaques implantés (pacemaker, défibrillateur, valves prothétiques).

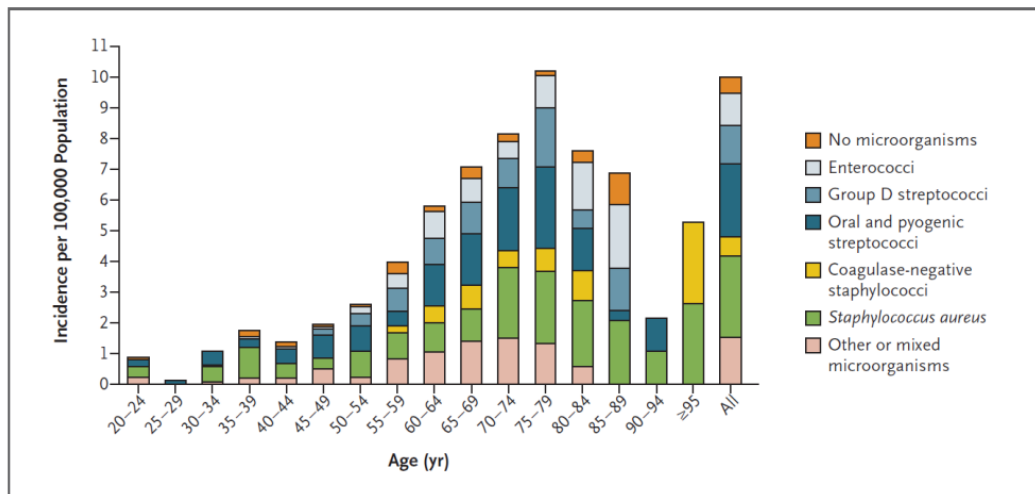


Figure 9 : Incidence des endocardites infectieuses en fonction de l'âge et du micro-organisme (source Hoen et al. N Engl J Med 2013 [51])

Les critères de Duke modifiés sont considérés comme le gold standard pour le diagnostic d'endocardite [52].

Ces critères se divisent en deux catégories : critères majeurs et critères mineurs.

Une EI est certaine en cas de :

- Preuve microbiologique de végétation infectée
- Présence de 2 critères majeurs
- Ou 1 critère majeur + 3 critères mineurs
- Ou 5 critères mineurs

Une EI est possible en cas de présence de:

- 1 critère majeur + 1 critère mineur

- 3 critères mineurs

Une EI est exclue en cas de:

- Confirmation d'un diagnostic différentiel expliquant la symptomatologie du patient
- Disparition des manifestations d'endocardite après 4 jours ou moins d'un traitement anti-infectieux
- Absence de preuve histologique post-opératoire
- Ou combinaisons de critères ne remplissant pas les critères d'EI certaine ou possible

Les critères majeurs sont :

- L'existence d'hémocultures positives (selon certains critères)
- La présence d'une image échographique typique d'endocardite

Les critères mineurs sont l'existence:

- d'une valvulopathie ou cardiopathie à risque
- d'une toxicomanie
- d'une fièvre > 38°
- de phénomènes immunologiques
- de phénomènes vasculaires
- d'arguments microbiologiques (hémocultures et/ou sérologie positives ne satisfaisant pas un critère majeur).

Les critères de Duke modifiés présentent toutefois des limites, notamment dans les cas d'EI sur matériel (prothèses valvulaires et dispositifs implantables) pour lesquels

l'échographie cardiaque est souvent mise en défaut [53,54] ou pour les cas d'EI à hémocultures négatives [55].

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) a publié des recommandations en 2015 pour le diagnostic et la prise en charge des EI [56] proposant notamment d'introduire de nouveaux critères d'imagerie majeurs, intégrant cette fois la TEP au ^{18}F -FDG.

Sont considérés comme critères d'imagerie majeurs :

- une échocardiographie montrant des signes d'EI
- une activité anormale autour du site d'implantation d'une prothèse valvulaire, détectée par un TEP au ^{18}F FDG (uniquement si la prothèse a été implantée depuis plus de 3 mois) ou une scintigraphie aux leucocytes marqués
- une lésion para-valvulaire certaine détectée au scanner cardiaque.

Ces guidelines proposent la réalisation d'une TEP au ^{18}F -FDG :

- pour le diagnostic positif d'EI sur valve prothétique
- pour le bilan d'extension des EI et la recherche de localisations secondaires septiques en complément d'une IRM cérébrale. Une stratégie diagnostique associant scanner thoraco-abdomino-pelvien et IRM cérébrale est également possible

7) Avantages et inconvénients de la TEP au ^{18}F -FDG pour le bilan des syndromes infectieux et inflammatoires

a) Avantages de la TEP au ^{18}F -FDG versus imagerie radiologique

- Sensibilité : Les modifications métaboliques sont plus précoces que les

modifications morphologiques, la TEP peut donc mettre en évidence certaines lésions à un stade plus précoce que l'imagerie radiologique. [57,58]

- Sécurité : on ne réalise pas d'injection de produits de contrastes iodés il n'y a donc aucune contre-indication, pas de risque d'allergie, ni de toxicité rénale
- Champs de vue exploré : en un seul examen on peut explorer le corps entier, de la tête aux pieds
- Imagerie hybride : les gamma-caméras TEP sont actuellement systématiquement couplées à un scanner (TEP/TDM). Ceci permet un repérage anatomique tridimensionnel précis des régions captant le ^{18}F FDG. L'ajout d'informations morphologiques a considérablement augmenté la spécificité de la TEP au ^{18}F -FDG.[18]

b) Avantages de la TEP au ^{18}F -FDG versus les autres examens de médecine nucléaire

- Meilleure résolution spatiale de la TEP comparativement à la scintigraphie (liée à la technique)
- Plus performant, plus sensible et moins irradiant que la scintigraphie au citrate de Gallium 67 [58]
- Plus rapide et ne nécessitant pas de manipulation de produits sanguins contrairement à la scintigraphie aux leucocytes marqués [58]
- Procédure complète réalisée en deux heures environ avec une bonne reproductibilité inter-observateurs [18,57,58]

c) Inconvénients

Certains organes ont une forte activité métabolique et captent le FDG de façon physiologique, ce qui rend l'analyse de ces régions plus compliquée. C'est le cas du

cerveau, du myocarde (captation inconstante fonction du régime alimentaire) et du cadre colique (captation inconstante liée au péristaltisme de la musculature lisse).

L'élimination du ^{18}F -FDG est urinaire, si bien que l'analyse des reins, organes excréteurs du marqueur, et de la vessie est difficile.

La captation au niveau du système réticulo-endothélial, notamment la moelle osseuse, est variable, et souvent augmentée dans un contexte de syndrome inflammatoire [59].

III) PROJET PROSPECTIF

L'indication de la TEP pour le bilan étiologique des fièvres et syndromes inflammatoires inexpliqués est validée dans les recommandations internationales [19], suite à différentes études prospectives [24,29,41,60] et le bénéfice médico-économique de l'utilisation la TEP a déjà été démontré dans cette indication [43,44].

La TEP est ainsi très performante dans le bilan de syndromes infectieux et inflammatoires, mais elle est actuellement proposée en seconde intention, après un premier bilan d'imagerie non contributif car elle est considérée comme chère, irradiante et peu disponible. Dans notre expérience, la TEP est souvent réalisée 10-15 jours après l'admission du patient, après échec diagnostique et thérapeutique (antibiothérapie probabiliste inadaptée...).

Les progrès techniques des caméras-TEP de dernière génération permettent de diminuer l'irradiation du patient (environ 10mSv pour un adulte de 60kg, soit comparable à un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté) et de diminuer le temps d'acquisition des examens (procédure complète réalisée en moins de 2h, durée d'acquisition=15min), rendant la TEP de plus en plus accessible et parfaitement tolérée par les patients.

Nous disposons ainsi d'un outil diagnostique qui permet d'effectuer en un seul temps

une exploration du corps entier à la recherche de lésions infectieuses, inflammatoires et néoplasiques. Mais l'intérêt de l'utilisation de la TEP au [¹⁸F]-FDG de façon précoce et systématique dans le bilan étiologique de fièvre ou de syndrome inflammatoire aigu inexpliqué n'a jamais été étudié.

Nous avons pour projet de réaliser une étude prospective randomisée dont l'objectif était de démontrer le bénéfice de la réalisation d'une TEP au [¹⁸F]-FDG en urgence (dans les 48h suivant l'admission) chez des patients hospitalisés pour fièvres ou syndromes inflammatoires aigus inexplicés. Les patients que nous voulions inclure étaient des patients âgés de plus de 75 ans, chez qui le retard au diagnostic est le plus délétère et le risque de toxicité rénale des produits de contraste iodés le plus élevé. Nous rappelons également les risques d'une hospitalisation prolongée chez ces sujets [61] (chute, malnutrition, syndrome confusionnel, institutionnalisation au décours....), d'où la nécessité de parvenir rapidement au diagnostic pour instaurer le traitement adapté. L'objectif principal de l'étude était de rechercher une diminution de la durée d'hospitalisation dans le groupe de patients qui aurait bénéficié d'une TEP de façon précoce et systématique. L'étude médico-économique associée devait permettre d'estimer le surcoût ou la réduction de coûts liés à la mise en place d'une telle stratégie.

Une étude préliminaire rétrospective a été réalisée afin d'obtenir les différents éléments indispensables au calcul du nombre de sujets nécessaires. Nous avons étudié les 779 patients de plus de 75 ans admis aux urgences du CHRU de Lille en septembre 2014. Parmi ceux-ci 30 patients remplissaient les critères d'inclusion (fièvre ou syndrome inflammatoire, absence d'orientation étiologique après examen clinique et examens complémentaires ciblés et hospitalisation au décours du passage au service d'accueil des urgences). Ces patients avaient une durée

d'hospitalisation médiane de 11 jours (en hospitalisation conventionnelle, les hospitalisations en service de soins de suite et réadaptation n'étaient pas incluses). La mortalité hospitalière était de 10%.

Un protocole de recherche a été rédigé et l'étude a été acceptée par la Fédération de la recherche clinique du CHRU de Lille, qui en est le promoteur. Le protocole a été soumis deux fois au Comité de Protection des Personnes (CPP) de Besançon (les CPP sont désormais randomisés dans le cadre de la Loi Jardé). Malheureusement le CPP a rendu 2 fois des avis défavorables. Le problème est l'absence de financement prévu pour cette étude. Pour les membres du comité on ne peut classer cette étude dans le "soin courant" et un financement est donc nécessaire. Et ce malgré le fait que nous réalisons des TEP au [¹⁸F]-FDG dans cette indication (fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué) tous les jours dans notre service, dans le cadre de l'AMM. En effet, dans le service de médecine nucléaire de Salengro 380 examens ont été réalisés durant l'année suivant l'ouverture de la TEP, pour cette indication, chez des patients de tout âge, dont 28% étaient âgés de plus de 75 ans. Il s'agit donc, selon nous, de "soins courants" même si le recours précoce à la TEP dans ces situations n'est actuellement pas systématique, mais plutôt au cas par cas, en fonction des prescripteurs et de la disponibilité de la TEP.

En raison des différents obstacles et contraintes administratives, et de l'absence de financement pour cette étude à ce jour, cette étude prospective n'a pu être réalisée dans les délais et ne peut donc malheureusement pas constituer mon travail de thèse de médecine.

Mais le projet prospectif n'est pas abandonné. Nous avons donc décidé de faire un état des lieux de l'utilisation actuelle de la TEP au [¹⁸F]-FDG pour les bilans de syndromes infectieux et inflammatoires chez les sujets âgés de plus de 75 ans,

partant de l'impression subjective que cette utilisation n'était pas optimale. Cet état des lieux, rétrospectif, est l'objet de ce travail. Nous espérons tirer profit de ce nouveau travail préliminaire. D'abord il s'agit d'une évaluation de nos pratiques professionnelles et un reflet de ce que nous réalisons en "soins courants". Ceci pourrait nous permettre d'apporter de nouveaux arguments pour la prochaine soumission du protocole au CPP ou d'appuyer les demandes de financement pour le projet prospectif ultérieur.

IV) OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de notre travail était d'évaluer l'impact de la TEP au ¹⁸F-FDG dans la prise en charge des syndromes infectieux et inflammatoires chez les sujets âgés hospitalisés au CHRU de Lille par l'étude des contributions diagnostiques de la TEP. Nous avons également recherché les différents facteurs associés à une TEP contributive, et les situations pour lesquelles la TEP avait une valeur dans la prise en charge.

Nos hypothèses étaient que la TEP était moins contributive:

- chez les patients hospitalisés depuis longtemps, pour lesquels les hypothèses diagnostiques ont été épuisées
- lorsque le délai entre le début des symptômes et la réalisation de la TEP était élevé
- lorsque une infection avait déjà été documentée et traitée dans le mois précédent la TEP
- quand un traitement antibiotique ou corticoïde était en cours au moment de la TEP, et ce d'autant plus que ce traitement était ancien et décapitait le syndrome inflammatoire
- quand la CRP était normale au moment de la TEP

Enfin, nous avons comme objectif secondaire d'évaluer la concordance entre le diagnostic évoqué en TEP et le diagnostic final retenu par le clinicien au décours de l'épisode infectieux/inflammatoire, afin d'identifier les situations dans lesquelles la TEP était prise en défaut. Les faux positifs et les faux négatifs de la TEP seront donc discutés.

C. MATERIEL ET METHODES

I) POPULATION INCLUSE DANS L'ETUDE

Notre recrutement s'est effectué de manière rétrospective à partir de la base de données des patients ayant bénéficié d'une TEP au ¹⁸F-FDG, à l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille du 16/12/2015 (date de l'ouverture de la TEP) à la date du 21/06/2017.

1) Critères d'inclusion

Nous avons sélectionné au sein de cette base de données les patients :

- de plus de 75 ans

- adressés pour l'un des motifs suivants :

- 50 : Infectiologie : fièvre d'origine indéterminée (FUO)
- 51 : Bilan de pathologie inflammatoire
- 52 : Infectiologie

2) Critères d'exclusion

Chaque examen TEP et dossier patient concerné a été analysé, ont été exclus les patients adressés pour:

- TEP de contrôle après traitement d'une maladie infectieuse (ex : endocardite infectieuse) ou inflammatoire (ex : maladie de Horton)
- extériorisation de pacemaker ou de défibrillateur et recherche d'infection de matériel
- recherche de maladie de Horton dans un contexte de pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR)

Ont également été exclus les patients hospitalisés dans d'autres établissements (mais dont la TEP était réalisée en externe au CHRU de Lille), pour lesquels l'accès au dossier médical était impossible.

Enfin les patients pour lesquels il semble y avoir eu une erreur de codage et qui n'avaient ni fièvre ni syndrome inflammatoire ont été exclus, ils étaient adressés pour:

- caractérisation d'un polype du conduit auditif externe
- caractérisation d'un processus infiltrant du rocher
- bilan d'une altération de l'état général avec cholestase sans syndrome inflammatoire
- caractérisation d'infiltrats pulmonaires
- TEP cérébrale (bilan de démence)
- bilan étiologique d'un AVC, sans syndrome inflammatoire (2 patients)
- bilan étiologique de myélite, sans syndrome inflammatoire (2 patients)
- recherche de néoplasie

II) ACQUISITION TEP

Les examens TEP ont été réalisés dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Salengro du CHRU de Lille sur une Biograph mCT Flow (Siemens) chez des patients

à jeun depuis au moins 6 heures. La glycémie avant l'injection de ^{18}F -FDG était inférieure à 2g/L, excepté pour 3 examens. Après injection de 3,7 MBq/kg de ^{18}F -FDG débutait l'acquisition TDM suivie de l'acquisition TEP : balayage de 1,2mm/s, ralenti sur le thorax à 0,8mm/s quand les conditions le permettaient et accéléré à 3mm/s sur les membres inférieurs. Un algorithme itératif de type OSEM (3 itérations, 21 sous-ensembles) permettait la reconstruction des images en incluant le temps de vol, la modélisation de la réponse impulsionnelle du détecteur, la correction de l'atténuation à l'aide du TDM et la modélisation du diffusé.

III) RECUEIL DES DONNEES

Les données cliniques ont été recueillies au sein du dossier médical informatisé, à l'aide du logiciel Sillage v15.5.1.17.2. Les bons d'examen TEP : lettres accompagnant la prescription de l'examen ont également été utilisées.

Les données biologiques ont été obtenus soit :

- à l'aide du logiciel Sillage via l'onglet « Labo »
- à l'aide du logiciel Cirus pour les données archivées
- à l'aide du logiciel Molis version 4.2

Les données numériques seront données en moyenne +/- déviation standard (DS) lorsqu'il s'agit de données paramétriques ou en médiane + intervalle interquartile (IQ) pour les données non paramétriques.

1) Caractéristiques des patients

Les données cliniques recueillies étaient:

- l'âge
- le sexe
- si le patient était institutionnalisé avant l'hospitalisation
- si le patient souffrait de démence, de diabète ou d'insuffisance rénale chronique

2) Données techniques de la TEP au ¹⁸F-FDG

Les informations techniques recueillies concernant l'examen TEP étaient :

- La glycémie à jeun en g/L
- L'activité injectée en méga becquerel (MBq) en fonction du poids du patient (MBq/kg)
- Le délai entre l'injection et le début de l'acquisition
- Si l'examen était un examen « corps entier » (explorant les membres inférieurs) ou « crâne-cuisses »
- La dosimétrie : produit dose longueur (DLP) en milligrays centimètres (mGy.cm)

3) Caractéristiques de l'hospitalisation et de l'anamnèse

Les différentes dates recueillies étaient:

- la date d'entrée en hospitalisation
- la date de début des symptômes (fièvre ou syndrome inflammatoire)
- la date de la réalisation de la TEP
- la date de sortie d'hospitalisation
- la date de décès le cas échéant

Ont ainsi pu être calculés (en jours) :

- la durée d'hospitalisation (uniquement pour les patients non décédés au cours de l'hospitalisation)

- le délai début d'hospitalisation-réalisation de la TEP
- le début des symptômes-réalisation de la TEP

En ce qui concerne l'anamnèse nous avons répertorié:

- si une infection avait été documentée et traitée le mois précédent la réalisation de la TEP
- si un traitement antibiotique ou corticoïde était en cours au moment de la réalisation de la TEP et le cas échéant la date de début de ce traitement. La date du début de traitement a été recueillie dans le courrier de sortie du patient, ou, si elle n'y apparaissait pas, dans l'historique des prescriptions et réalisations relatif à l'hospitalisation.
- si le patient était décédé au cours de l'hospitalisation

4) Données biologiques

La seule donnée biologique recueillie était la CRP en mg/L:

- la CRP maximale entre le début des symptômes et la réalisation de la TEP que nous appellerons CRP_{max}
- la CRP au moment de la réalisation de la TEP (à plus ou moins deux jours d'intervalle) que nous appellerons CRP_{TEP}

Le ratio CRP_{TEP} / CRP_{max} a été calculé pour évaluer le degré de décroissance spontanée ou sous traitement du syndrome inflammatoire.

5) Diagnostic final

Nous avons recueilli le diagnostic final retenu par les cliniciens pour expliquer la fièvre ou le syndrome inflammatoire, soit à partir du courrier de sortie d'hospitalisation soit à partir des courriers d'hospitalisation ultérieure si le patient était réhospitalisé au CHRU de Lille dans les 6 mois suivants la TEP.

6) Résultats de la TEP

Nous avons répertorié :

- si la TEP identifiait un probable foyer infectieux, inflammatoire ou tumoral : dans ce cas nous la qualifierons de "TEP positive"
- le diagnostic évoqué dans la conclusion du compte rendu de la TEP
- la concordance entre le diagnostic final retenu par les cliniciens et le diagnostic évoqué dans la conclusion de la TEP: afin d'évaluer la robustesse de l'approche diagnostique utilisant la TEP et d'identifier les faux positifs et faux négatifs de la TEP
- les éventuelles découvertes fortuites

Dans chaque situation nous avons évalué si la TEP avait eu un impact ou non sur la prise en charge du patient. Nous avons différencié deux types de situations que nous appellerons impact positif et impact négatif.

7) Identification des TEP avec impact positif

a) Ont été considérées comme TEP avec impact positif

Ont été considérées comme TEP avec impact positif, les TEP positives, selon la définition ci-dessus, c'est à dire retrouvant un foyer infectieux, inflammatoire ou tumoral:

1. qui n'était pas connu antérieurement (grâce à l'examen clinique ou à un autre examen complémentaire, y compris les examens dont le compte rendu n'était pas disponible au moment de la TEP)
2. qui expliquait la fièvre ou le syndrome inflammatoire présenté par le patient
3. qui était confirmé par la suite et n'était pas un faux positif de la TEP
4. dont le diagnostic a abouti à une modification thérapeutique significative

Les modifications thérapeutiques considérées comme significatives suite aux résultats de la TEP étaient:

- Mise en place d'un traitement antibiotique orienté
- Modification de la durée d'un traitement antibiotique ou changement de molécule
- Mise en place d'un traitement corticoïde (ex : pour une maladie de Horton)
- Mise en place d'un traitement spécifique (ex : pour les rhumatismes inflammatoires)
- Prise en charge chirurgicale (ex : infection de prothèse)
- Décision de prise en charge palliative (ex : découverte d'un cancer métastatique)

Ont été considérées comme modification thérapeutique, toute modification de traitement en lien avec des anomalies découvertes en TEP, et ce, lorsque cela était clairement spécifié dans l'historique de prescription du patient ou dans le courrier de sortie.

Si l'ensemble de ces critères n'étaient pas respectés, l'examen était considéré "sans impact positif".

b) N'ont pas été considérées comme TEP avec impact positif

N'ont pas été considérées comme TEP avec impact positif :

- Les examens TEP retrouvant une probable porte d'entrée pour les bactériémies ou endocardites mais qui n'était pas un foyer infectieux ou tumoral expliquant la fièvre ou le syndrome inflammatoire (ex : polype colique ou granulome dentaire). Ceci a permis d'homogénéiser les résultats « TEP avec impact positif » entre les patients adressés pour « fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué » ou « bactériémie/endocardite ». Par contre ces TEP ont été considérées comme positives (elles identifiaient bien un foyer infectieux)
- De même, les TEP retrouvant de façon fortuite des sinusites chroniques qui n'expliquaient pas la fièvre ou le syndrome inflammatoire présentés par le patient (TEP réalisées alors que le syndrome inflammatoire avait régressé) ont été considérées comme positives mais sans impact positif.

8) Identification des TEP avec impact négatif

Ont été considérées comme TEP avec impact négatif les TEP ne retrouvant pas de foyer infectieux profond, de pathologie inflammatoire ou de néoplasie évolutive expliquant le syndrome inflammatoire :

- qui étaient concordantes avec le suivi clinique (pas de faux négatif de la TEP)
- qui permettaient une désescalade thérapeutique ou l'arrêt des investigations

Par exemple les TEP qui permettaient d'écarter un diagnostic d'endocardite ou une suspicion de foyer infectieux profond étaient considérées comme TEP avec impact négatif.

Certaines TEP pouvaient être positives mais avec un impact négatif : certains patients présentaient un syndrome inflammatoire persistant au décours de la prise en charge d'une infection, la TEP était prescrite pour rechercher une complication (type abcès) ou une autre étiologie. Si la TEP retrouvait des stigmates de l'infection

récente connue (ex : TEP positive avec stigmates de pneumopathie), mais rien d'autre, elle était considérée comme avec impact négatif.

Les TEP peuvent avoir à la fois un impact positif et un impact négatif, par exemple une TEP peut éliminer une suspicion d'endocardite mais retrouver une pathologie inflammatoire.

9) Identification des TEP sans impact positif ni impact négatif

Les TEP qui ne présentaient ni impact positif ni impact négatif ont été identifiées. Puis nous avons réalisé l'analyse descriptive et critique de ces occurrences.

IV) ANALYSE STATISTIQUE

- **Pour la recherche d'une association entre une variable quantitative et une variable qualitative**, nous avons d'abord tenté d'exclure l'hypothèse de normalité dans chaque sous-groupe (tests de Shapiro Wilk et de Kolmogorov Smirnov) :
 - Si au moins un de ces deux tests excluait la normalité, il était considéré que les données ne remplissaient pas les conditions de normalité et un test non paramétrique de comparaison de deux distributions (test de Wilcoxon-Mann-Whitney) était alors réalisé.
 - Si les conditions de normalité étaient remplies et que chaque sous-groupe comprenait au moins 30 individus, l'homogénéité des variances était testée (test de Levene) et si l'hypothèse d'inhomogénéité des variances n'était pas rejetée, un test de comparaison des moyennes de deux échantillons

indépendants (test de Student) était réalisé. Dans le cas contraire, un test de Wilcoxon-Mann-Whitney était effectué.

- **Pour la recherche d'une association entre deux variables qualitatives**, les effectifs théoriques des tableaux croisés ont été calculés. Si au moins un effectif théorique était inférieur à 5, un test exact de Fisher était réalisé. Dans le cas contraire, un test du Chi 2 était effectué.
- **Pour la description multivariée des données**, une analyse en composante principale (ACP) était réalisée afin de comprendre les interactions qui existent entre les différentes variables. L'analyse en composante principale consiste à projeter des données multivariées dans un nouveau référentiel et à transformer des variables liées entre elles (dites « corrélées ») en nouvelles variables nommées « composantes principales » décorréelées les unes des autres. Elle permet de réduire le nombre de variables et de rendre l'information moins redondante.
- **Pour tenter d'effectuer des prédictions multivariées**, nous nous sommes heurtés au problème des petits effectifs. Avec une « variable à expliquer » binaire et des « variables explicatives » quantitatives ou binaires, la régression logistique est la technique de choix. Cependant les conditions de validité du modèle n'étaient pas réunies dans notre étude en raison des effectifs trop faibles devant le nombre de variables explicatives.

Des arbres décisionnels, intégrant toutes les variables explicatives pertinentes ont été réalisés, bien qu'également peu adaptés aux petits échantillons. Ceux-ci ont été créés à partir de la technique CHAID (CHi-squared Automatic

Interaction Detector) avec comme critère de scission un $p < 0,05$. Dans ce contexte nous ne sommes pas descendus plus bas que 2 « nœuds de segmentation ». Ces arbres décisionnels visent à discriminer la population en groupes les plus différents possibles selon une variable explicative; ils ont été successivement créés en fonction de l'impact positif et de l'impact négatif.

Dans tous les tests effectués, la significativité était retenue à partir d'un $p < 0,05$.

D. RESULTATS

I) POPULATION

Nous avons inclus 83 patients (figure 10: flowchart), d'âge moyen 84,8 +/- 5,8 ans, dont 42 femmes. 42 patients étaient adressés en TEP au ^{18}F -FDG pour fièvre ou syndrome inflammatoire inexplicé. 41 patients étaient adressés pour bilan de bactériémie ou d'endocardite, dont 23 patients pour bactériémie et recherche de foyer infectieux profond, 16 patients pour recherche d'endocardite et 2 patients pour bilan d'extension d'une endocardite déjà connue. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

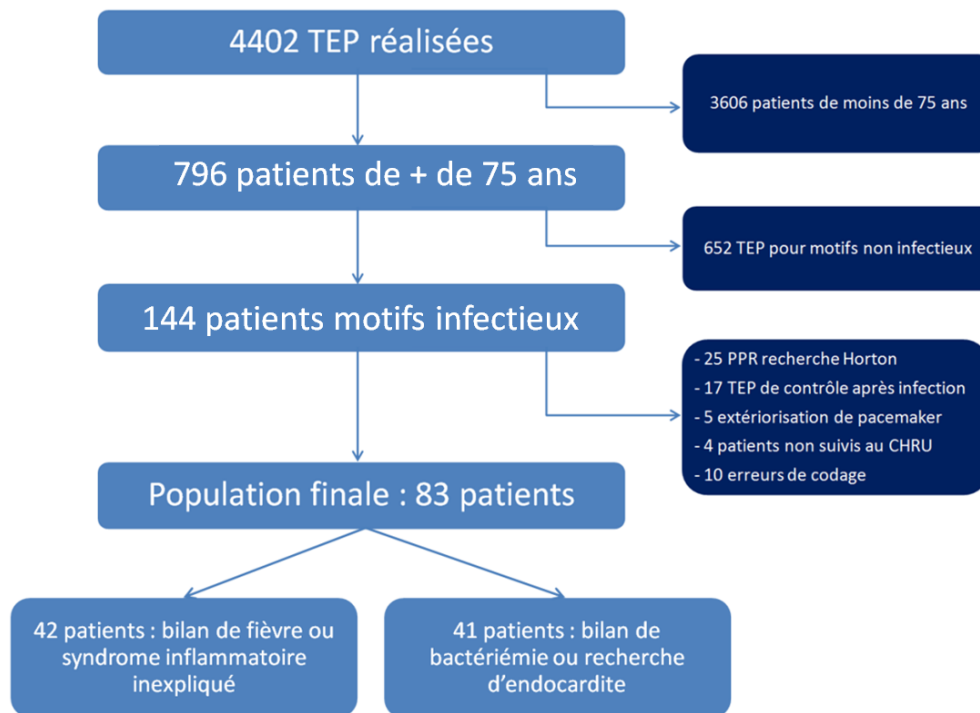


Figure 10 : Flowchart

	Fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué (n=42)	Bactériémie Endocardite (n=41)	Total (n=83)
Age moyen	85,9 [IQ=8,2]	82,9 [IQ=7]	83,8 [IQ=10,4]
Sexe masculin	20 (48%)	21 (51%)	41 (49%)
Institutionnalisation	6 (14%)	4 (10%)	10 (12%)
Démence	16 (38%)	13 (32%)	29 (35%)
Diabète	11 (26%)	15 (37%)	26 (31%)
IRC	7 (17%)	10 (24%)	17 (20%)
Durée hospitalisation (j)	42 [IQ=70,5]	58 [IQ=63,5]	32,5 [IQ=49,5]
Délai début hospitalisation – TEP (j)	23 [IQ=53,2]	27 [IQ=31]	22 [IQ=32]
Délai début symptômes – TEP (j)	23,5 [IQ=40,5]	20 [IQ=15]	23 [IQ=31]
ATB mois précédent TEP	26 (62%)	41 (100%)	67 (81%)
ATB ou cortico en cours au moment de la TEP	14 (33%)	36 (88%)	50 (60%)
Délai début ATB – TEP (j)	8,5 [IQ=6]	15,5 [IQ=13,5]	10 [IQ=9,7]
Mortalité durant l'hospitalisation	4 (10%)	15 (37%)	19 (23%)
CRP _{max}	137,5 [IQ=94,7]	120 [IQ=107]	128 [IQ=124]
CRP _{TEP}	45,5 [IQ=76,7]	24 [IQ=47]	38 [IQ=83]
RESULTATS DE LA TEP			
TEP positive	25 (59%)	17 (41%)	42 (51%)
diagnostique une infection	18 (43%)	12 (29%)	30 (36%)
diagnostic une pathologie inflammatoire	5 (12%)	0	5 (6%)
diagnostique un cancer	2 (5%)	2 (5%)	4 (5%)

diagnostique une porte d'entrée	0	3 (7%)	3 (4%)
CONCORDANCE DIAGNOSTIC TEP - DIAGNOSTIC FINAL			
concordance	38 (90,5%)	39 (95,1%)	77 (93%)
faux positif de la TEP	1	1	2 (2%)
faux négatif de la TEP	3	1	4 (5%)
IMPACT			
Impact positif	12 (29%)	9 (22%)	21 (25%)
Impact négatif	24 (57%)	24 (59%)	48 (58%)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

IRC : insuffisance rénale chronique, ATB : antibiothérapie

II) IMPACT POSITIF ET NEGATIF

1) Population totale

Dans la population totale (83 patients) :

- La TEP était positive dans 51% des cas.
- La TEP avait un impact positif dans 25% des cas (figure 11), c'est-à-dire qu'elle modifiait la prise en charge en parvenant au diagnostic étiologique.
- La TEP avait un impact négatif dans 58% des cas, c'est-à-dire qu'elle modifiait la prise en charge en éliminant un diagnostic suspecté ou en confirmant l'absence de complications.
- Le diagnostic évoqué à l'issue de la TEP et le diagnostic final à la sortie de l'hospitalisation étaient concordants dans 93% des cas.

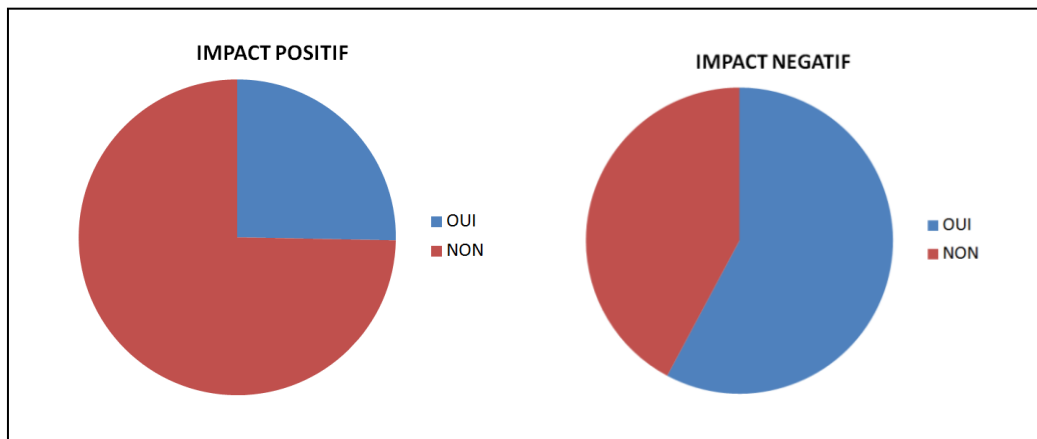


Figure 11 : Proportion de TEP avec impact positif et négatif

Pour 2 patients, la TEP avait à la fois un impact positif et négatif:

- un patient avait une suspicion d'endocardite infectieuse: la TEP a retrouvé chez ce patient un cancer métastatique (impact positif) et a permis de refuter le diagnostic d'endocardite (impact négatif)
- une patiente avait une suspicion de foyer infectieux profond au décours de la prise en charge d'une pneumopathie : la TEP a retrouvé un rhumatisme psoriasique (impact positif) et n'a pas retrouvé de foyer infectieux profond (impact négatif).

2) Sous-groupe de patients avec fièvre ou syndrome inflammatoire inexplicé

Dans le groupe « Fièvre ou syndrome inflammatoire inexplicé » la TEP avait un impact positif dans 12 cas (29%) :

- **5 diagnostics de maladies inflammatoires** : une spondylarthropathie (figure 12), un rhumatisme psoriasique (figure 13), 2 maladie de Horton (figure 14) et une pseudo-polyarthrite rhizomélique.

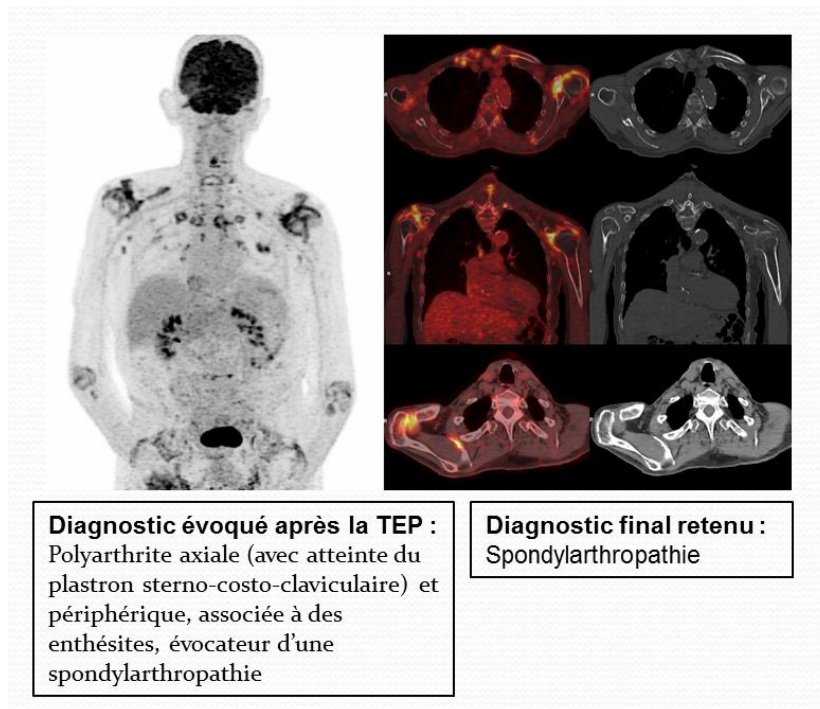


Figure 12: Diagnostic de spondylarthropathie

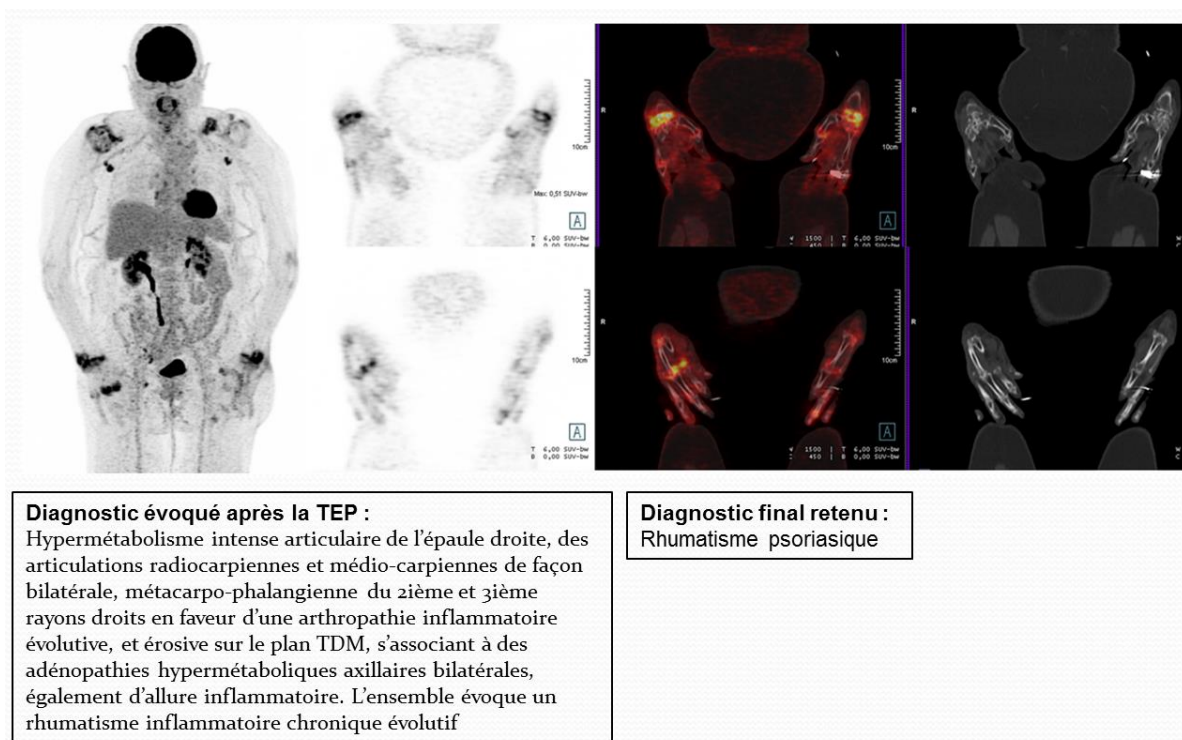


Figure 13: Diagnostic de rhumatisme psoriasique

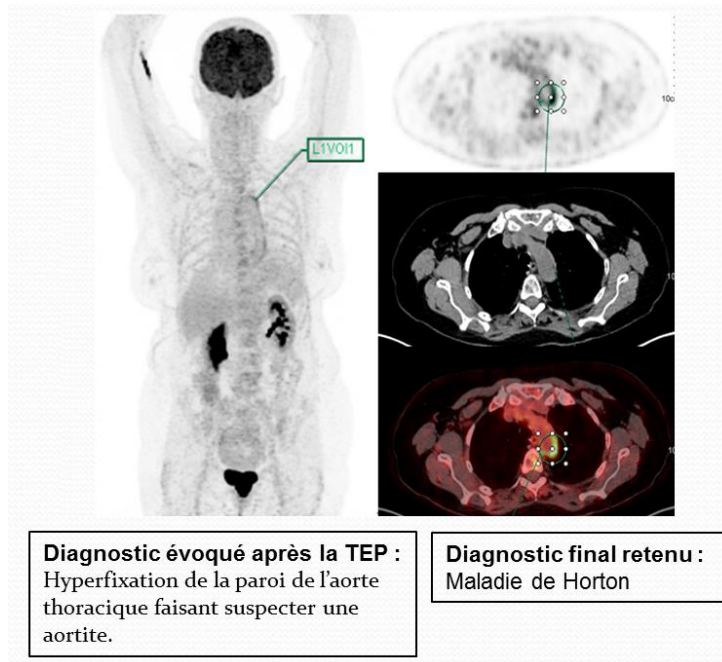


Figure 14: Diagnostic de maladie de Horton

- **2 diagnostics de cancer :** un cancer de vessie métastatique et un cancer colique (figure 15)

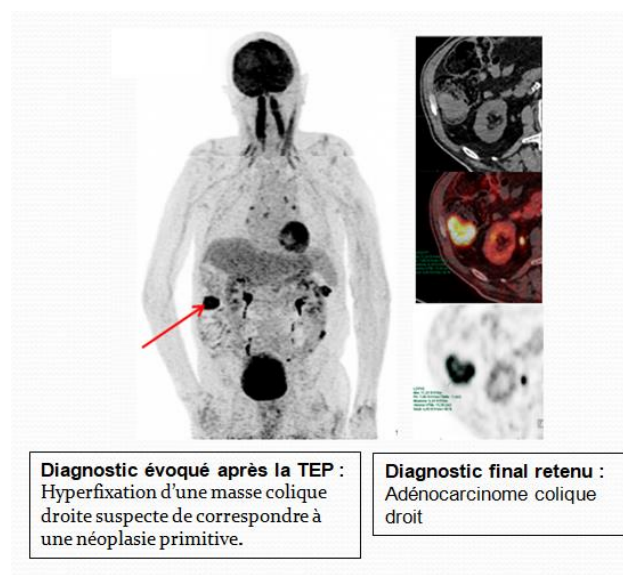


Figure 15: Diagnostic de cancer colique

- **5 diagnostics d'infection** qui n'étaient pas connues avant la TEP : une pneumopathie, une pyélonéphrite (figure 16), une prostatite, une sigmoïdite, une infection de prothèse de hanche

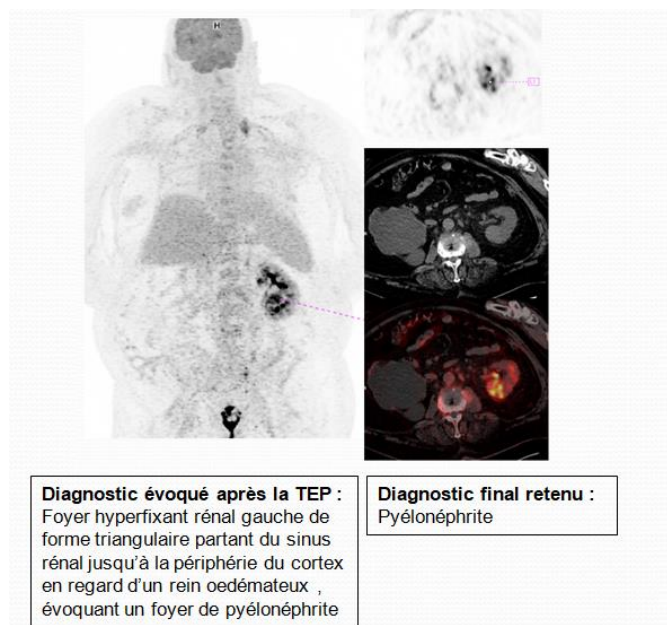


Figure 16: Diagnostic de pyélonéphrite

2 TEP retrouvaient des sinusites chroniques qui ont été traitées par la suite, mais en analysant les histoires cliniques de ces patients, les sinusites chroniques n'expliquaient pas les syndromes inflammatoires qui avaient déjà régressé après traitement antibiotique au moment de la réalisation de la TEP. Dans ces deux situations la TEP a été considérée comme positive retrouvant une infection active mais sans impact positif.

3) Sous-groupe des patients adressés pour « bactériémie-endocardite »

Dans le groupe « Bactériémie-Endocardite » la TEP avait un impact positif dans 9 cas (21,9%) :

- **2 diagnostics de cancer** : un cancer pulmonaire et un cancer colique

- **7 diagnostics d'infection** qui n'étaient pas connues avant la TEP : 3 endocardites (figure 17), 2 pneumopathies, une spondylodiscite (figure 18) et une arthrite septique (figure 7).

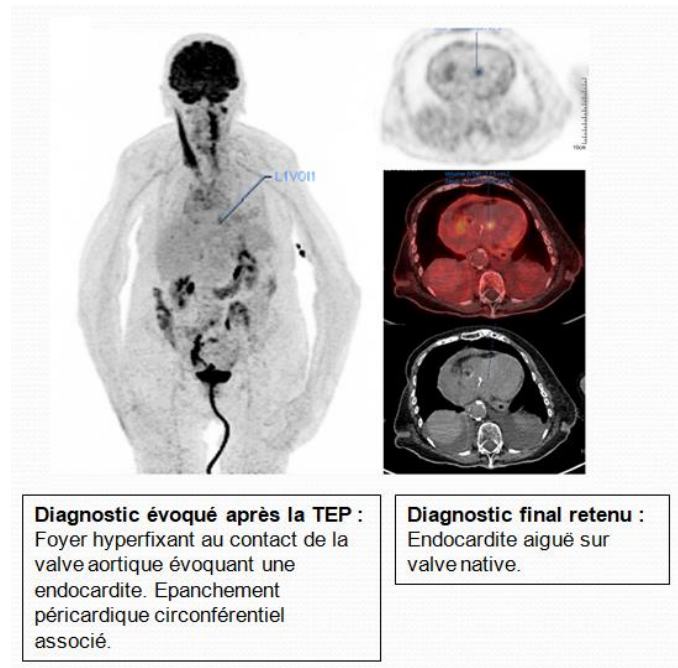


Figure 17 : Diagnostic d'endocardite

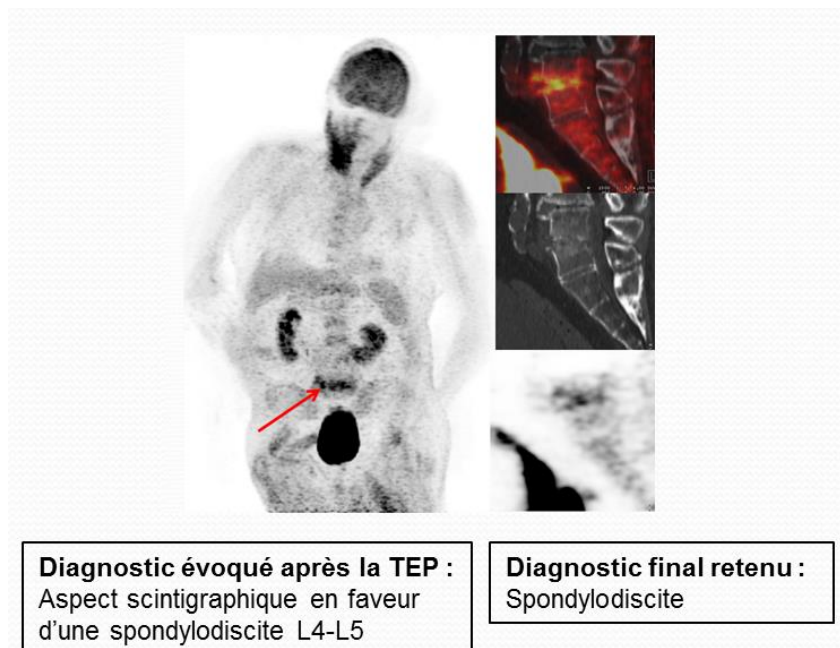


Figure 18: Diagnostic de spondylodiscite

Et la TEP permettait de retrouver la probable porte d'entrée infectieuse dans 3 cas (2 polypes coliques et un granulome dentaire).

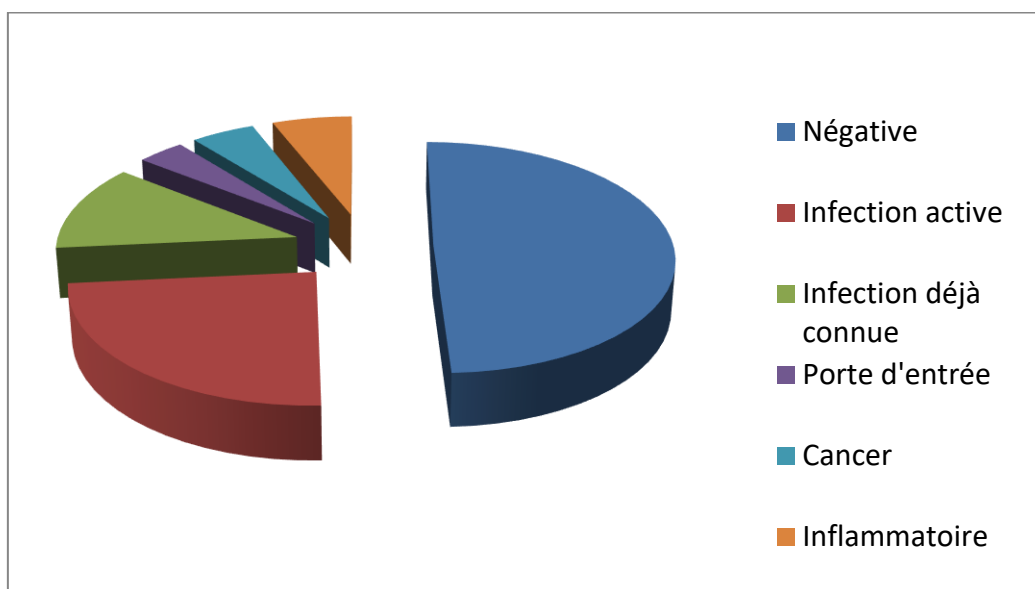


Figure 19 : Diagnostic évoqué à l'issue de la TEP dans la population totale

III) TEP N'AYANT PAS D'IMPACT

16 TEP n'avaient ni impact positif ni impact négatif :

- Dans 6 cas il s'agissait de faux positifs ou de faux négatifs de la TEP.
- Dans 10 cas la TEP retrouvait une infection active mais qui était déjà connue auparavant : dans ces situations la TEP n'a pas d'impact positif et n'a pas non plus d'impact négatif (la TEP n'élimine pas l'existence d'un foyer infectieux ou tumoral)

IV) FAUX POSITIFS ET FAUX NEGATIFS DE LA TEP

Parmi les 83 dossiers de patients analysés, 2 examens ont été considérés comme faux positifs de la TEP :

- Une suspicion d'endocardite du fait de l'identification d'un foyer hypermétabolique intense à proximité de la valve mitrale (figure 20) qui n'a pas été retrouvé par la suite lors de l'échographie transoesophagienne (ETO). A noter que ce foyer était très suspect et caractéristique d'endocardite infectieuse en TEP au ^{18}F -FDG mais l'examen a été considéré comme faux positif en l'absence de confirmation ultérieure. Le diagnostic évoqué à l'issue de la TEP était discordant avec le diagnostic retenu par les cliniciens au décours de l'hospitalisation. La patiente est décédée d'une pneumopathie 8 mois après la réalisation de la TEP, après avoir été traitée par plusieurs lignes d'antibiothérapie.

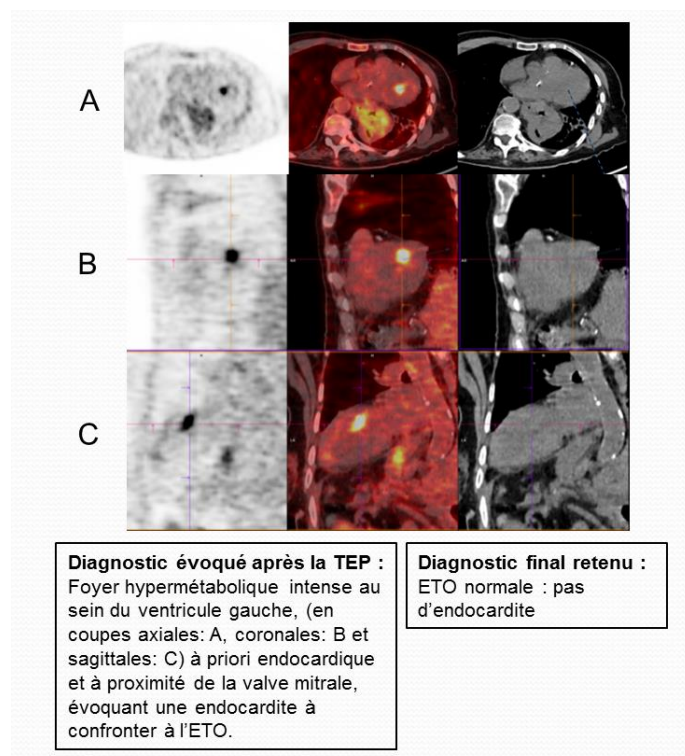


Figure 20 : Faux positif de la TEP : diagnostic d'endocardite

- Une suspicion d'infection de pacemaker (figure 21). Le pacemaker a été retiré et mis en culture mais la culture est restée stérile.

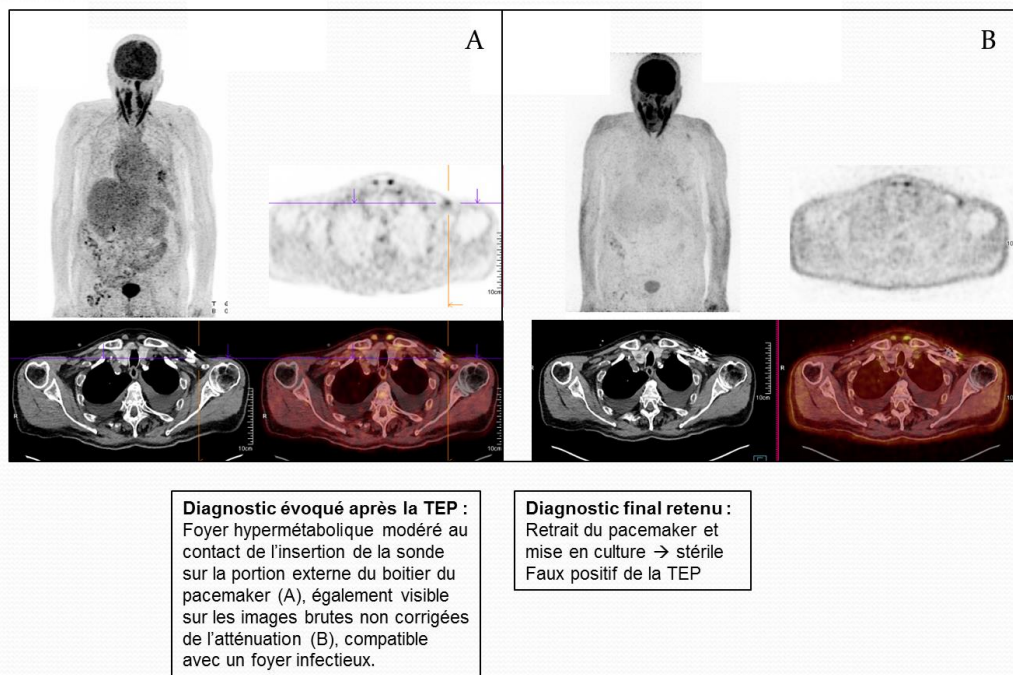


Figure 21 : Faux positif de la TEP : diagnostic d'infection de pacemaker

Il y avait 4 faux négatifs de la TEP :

- Une endocardite infectieuse sur valve native, vue à l'ETO mais non retrouvée en TEP le même jour. Le patient avait également des embolies septiques cutanées des membres inférieurs, mais la TEP n'incluait pas l'exploration des membres inférieurs.
- Un érysipèle des membres inférieurs (la TEP n'était pas étendue aux membres inférieurs)
- Une ostéite calcanéenne (la TEP n'était pas étendue aux membres inférieurs)
- Une cholangite sclérosante primitive

V) DECOUVERTES FORTUITES EN TEP

18 TEP ont permis des découvertes fortuites de foyers hypermétaboliques qui n'expliquaient pas le syndrome inflammatoire mais qui ont pu avoir un impact sur la prise en charge des patients. Ces TEP n'ont pas été considérées comme ayant un impact positif. Il s'agissait de:

- Un foyer duodénal qui correspondait à un ulcère creusant duodénal
- 2 foyers hypermétaboliques du bas œsophage qui correspondaient à l'endoscopie à une œsophagite peptique et à un endobrachyœsophage
- Un hypermétabolisme thyroïdien diffus exploré par bilan endocrinien et un nodule thyroïdien hypermétabolique non exploré
- 2 granulomes dentaires dont l'un des deux correspondait à la probable porte d'entrée infectieuse (bactériémie à streptocoque)
- 10 foyers digestifs : dont 1 polype dysplasique du haut rectum réséqué et 1 polype colique confirmé au coloscanner. Les autres foyers n'ont pas été explorés.
- 1 foyer parotidien qui n'a pas été exploré, à raison du fait de la faible probabilité de lésion tumorale agressive

Par ailleurs ont été décrits, sur la TDM associée à la TEP :

- 4 tassements vertébraux et 1 fracture du sacrum ce qui a découlé dans 3 cas sur la mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique
- un goitre compressif qui a été opéré par la suite
- un anévrisme de l'aorte abdominale qui a été surveillé ensuite

VI) FACTEURS ASSOCIES AUX TEP AVEC IMPACT POSITIF

L'âge du patient, son sexe, le fait qu'il soit institutionnalisé, dément, diabétique ou insuffisant rénal chronique, et la mortalité du patient au cours de l'hospitalisation

n'étaient pas associés de façon significative à l'impact de la TEP. Les facteurs associés à une TEP avec impact positif sont résumés dans le tableau 2.

FACTEURS ASSOCIES AUX TEP AVEC IMPACT POSITIF	IMPACT POSITIF		
	oui (n=21)	non (n=62)	p
CRP _{max}	134 mg/L [IQ =182]	128 mg/L [IQ = 103]	p = 0,32
CRP _{TEP}	105 mg/L [IQ = 78]	22 mg/L [IQ = 36]	p = 0,000003
Ratio CRP _{TEP} /CRP _{max}	74% [IQ = 47%]	19% [IQ = 22%]	p = 0,000002
ATB ou cortico en cours	11 (55%)	39 (63%)	p=0,44
ATB mois précédent TEP	11 (52%)	56 (90%)	p = 0,0004
Délai début hospit - TEP	12 j [IQ = 22]	29 j [IQ = 50]	p = 0,003
Délai début symptômes - TEP	17 j [IQ = 19]	23 j [IQ = 35]	p = 0,28
Délai début ATB - TEP	17 j [IQ = 19]	12 j [IQ = 10]	p = 0,60
Service prescripteur			p = 0,02

Tableau 2 : Facteurs associés aux TEP avec impact positif

a) CRP_{TEP} et ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}

La CRP au moment de la TEP (figure 22) et le ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} (figure 23) étaient associés de façon significative à l'impact positif de la TEP (p<0,001). La CRP le jour de la TEP était plus élevée et la décroissance entre la CRP_{max} et la CRP_{TEP} était moindre dans le groupe de patients pour lesquels la TEP avait un impact positif.

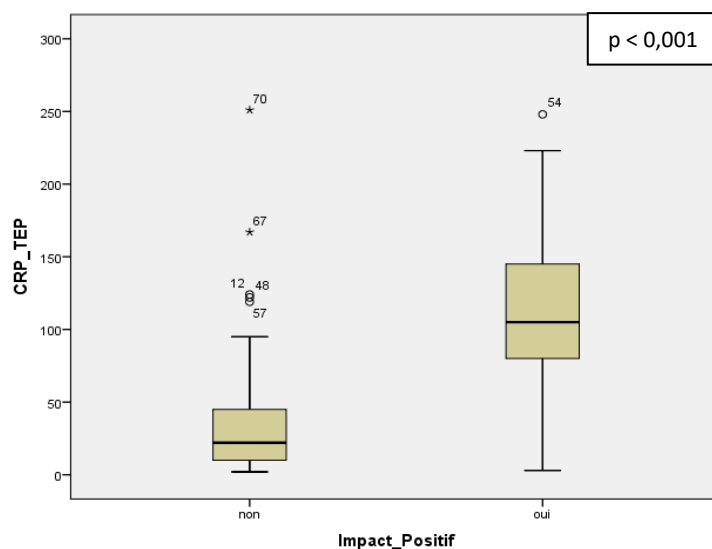


Figure 22 : CRP_{TEP} dans le groupe des patients « impact positif » ou « sans impact positif »

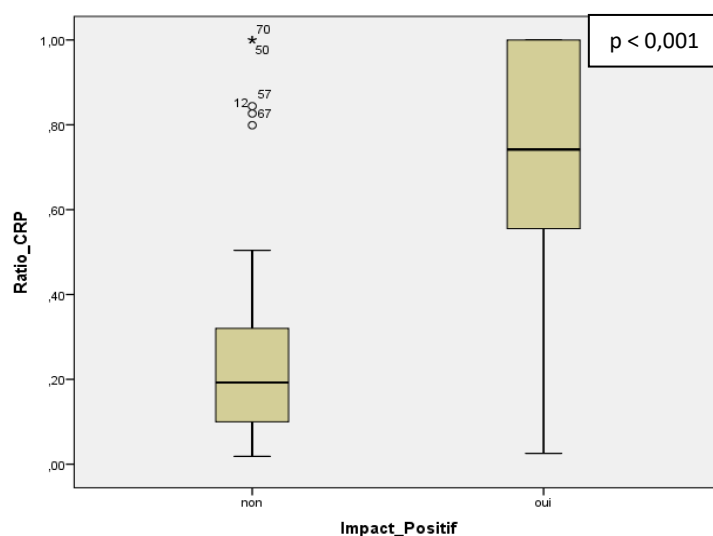


Figure 23 : ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} dans le groupe des patients « impact positif » ou « sans impact positif »

Il y avait 5 patients avec une CRP élevée au moment de la TEP, mais dont la TEP n'a pas eu d'impact positif (patients 12, 50, 57, 67 et 70 visibles sur les box plot figure 22 et 23) :

- 3 patients avec une infection déjà connue
- 1 patient avec une ostéite calcanéenne (faux négatif de la TEP)
- 1 patient avec TEP négative qui n'a pas eu par la suite d'étiologie retrouvée pour le syndrome inflammatoire (TEP concordante avec le diagnostic final).

Parmi les patients pour lesquels la TEP avait un impact positif, 2 patients avaient une CRP faible au moment de la TEP (non visibles sur les box plots):

- 1 patient avec un cancer colique ($CRP_{TEP} = 3$)
- 1 patient avec un rhumatisme psoriasique ($CRP_{TEP} = 6$)

b) Délai entre le début d'hospitalisation et la TEP

Le délai entre le début de l'hospitalisation et la réalisation de la TEP était significativement plus court dans le groupe avec impact positif (figure 24).

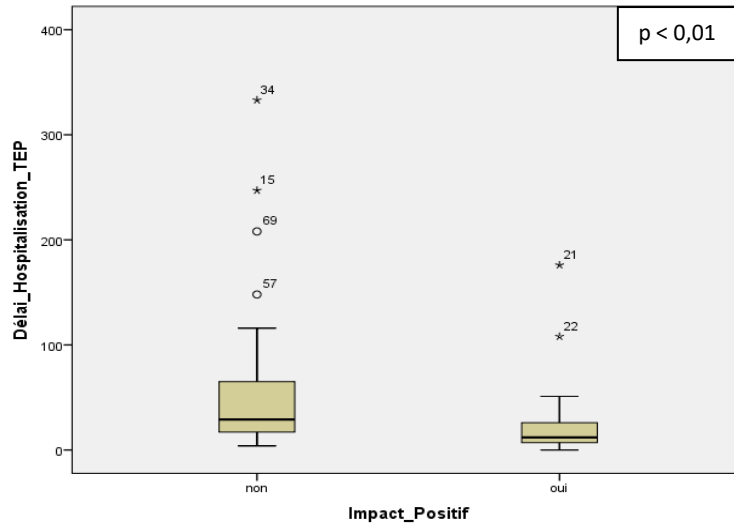


Figure 24 : Délai début d'hospitalisation-TEP dans le groupe des patients « impact positif » ou « sans impact positif »

c) Antibiothérapie le mois précédent la TEP

Il y avait significativement moins de patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie le mois précédent la TEP dans le groupe avec impact positif (figure 25).

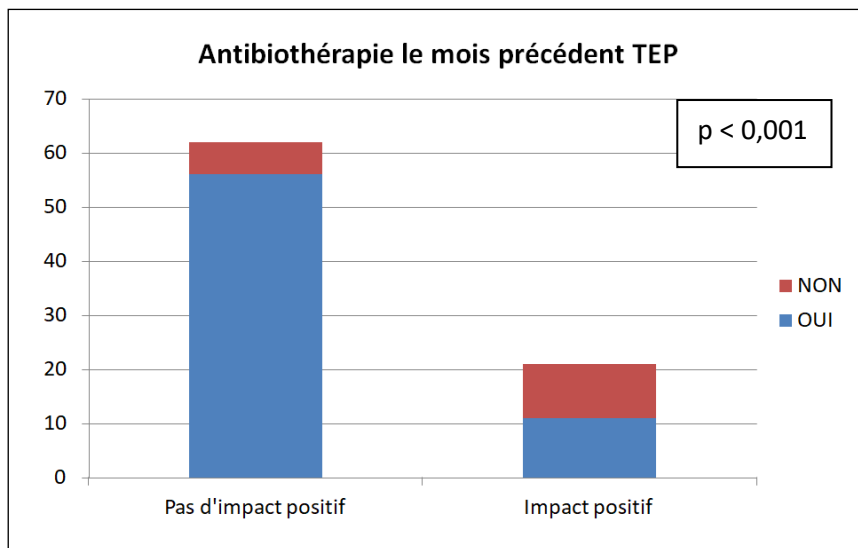


Figure 25: Antibiothérapie dans le mois précédent la TEP dans le groupe des patients « impact positif » ou « sans impact positif »

d) Délai entre le début des symptômes et la TEP

Le délai entre le début des symptômes et la TEP n'était pas statistiquement différent entre les patients avec ou sans impact positif (figure 26).

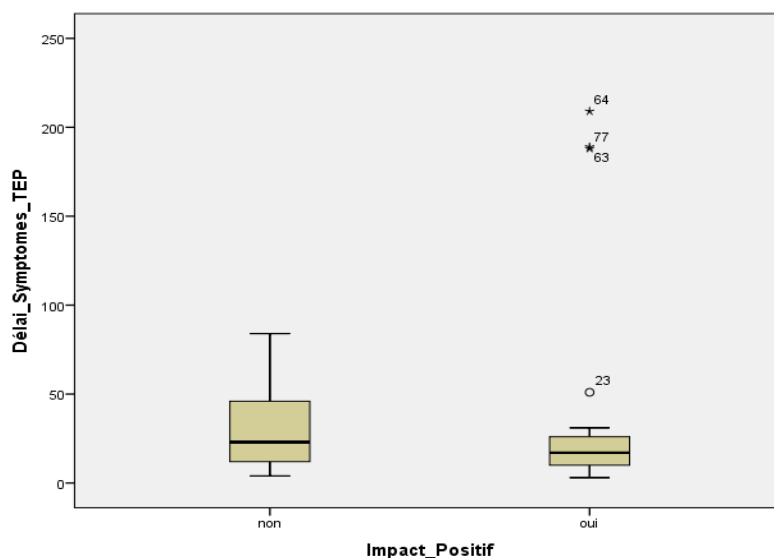


Figure 26 : Délai début des symptômes-TEP

dans le groupe des patients « impact positif » ou « sans impact positif »

Trois patients dans le groupe avec impact positif avaient des syndromes inflammatoires qui duraient depuis longtemps (patients 63, 64 et 77 sur le box plot figure 26), pour ces patients la TEP retrouvait:

- une spondylarthropathie (syndrome inflammatoire depuis 7 mois)
- un cancer vessie métastatique (syndrome inflammatoire depuis plus de 6 mois)
- une maladie de Horton (syndrome inflammatoire depuis plus de 6 mois)

e) Service prescripteur

Plus de 85% des patients inclus dans notre étude étaient hospitalisés dans les services de gériatrie, soins de suite et réadaptation, neurologie et cardiologie.

En fonction du service prescripteur, la TEP avait un impact positif différent (figure 27, $p=0,02$).

En effet, les TEP réalisées chez des patients hospitalisés en gériatrie avaient un impact positif dans 32% des cas alors que l'impact n'était que de 10% parmi les

patients hospitalisés en neurologie et 0% pour les patients hospitalisés en cardiologie.

Les motifs de demande de TEP étaient différents en fonction des services :

- soins de suite et réadaptation (SSR) : beaucoup de recherches de foyers infectieux profonds dans des contextes de syndromes inflammatoires récidivants ou persistants malgré les antibiotiques (patients faisant des allers-retours entre le service de SSR et le service de courts séjours gériatriques lors des infections aiguës)

- neurologie : beaucoup de recherches d'endocardite dans un contexte d'accident vasculaire cérébral avec syndrome inflammatoire biologique

- cardiologie : bilans de bactériémie dont la porte d'entrée était vasculaire, recherches d'endocardite sur matériel ou bilan d'endocardites déjà connues et traitées, sans abcès à distance, limitant les possibilités d'impact positif.

100% (2/2) des TEP prescrites par le service de rhumatologie avaient un impact positif : l'une retrouvait une spondylarthropathie, l'autre une endocardite aiguë.

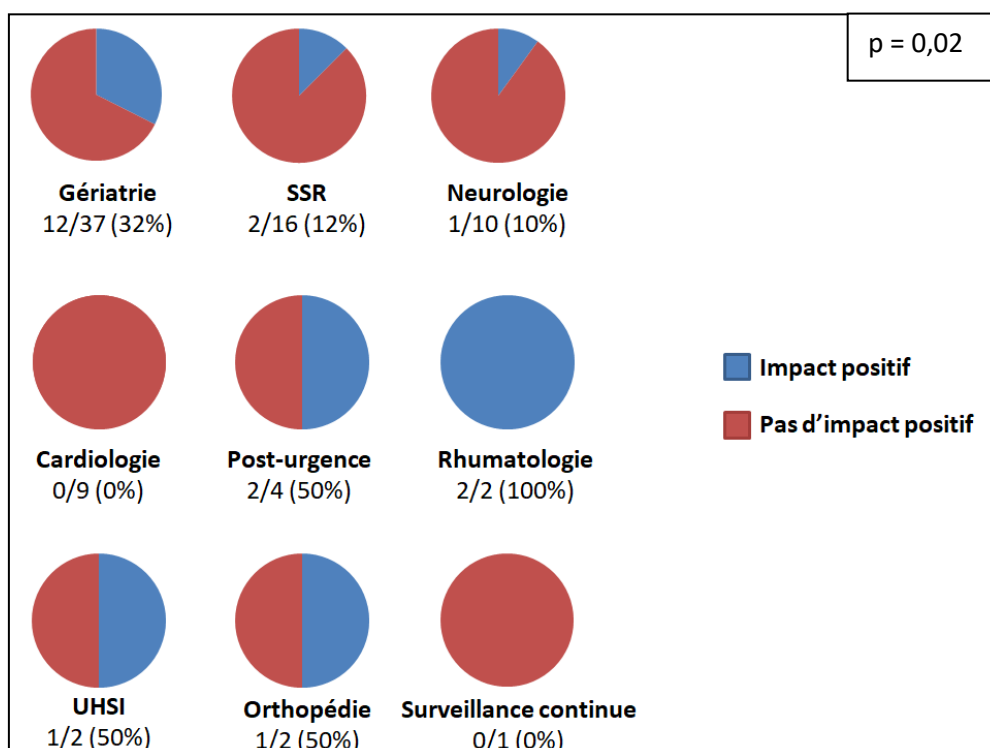


Figure 27 : Proportion de TEP avec impact positif en fonction du service prescripteur

f) Analyse en composante principale

L'analyse en composante principale a pour but d'identifier les variables corrélées (et donc redondantes) et de mettre en évidence des groupes d'individus ayant des profils multivariés différents. Dans notre étude, la variance des données est expliquée à 46 % par la composante 1 et à 15 % par la composante 2 (tableau 3). La composante 1 contient l'information des variables suivantes : positivité de la TEP, impact positif, impact négatif, CRP_{TEP} et Ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}. La composante 2 contient surtout l'information de la CRP_{max}. On en conclut que les variables de la composante 1 sont très corrélées entre elles (donc redondantes) et peu corrélées avec la CRP_{max}.

	Composantes	
	1	2
Positivité TEP	0,730	0,007
Impact Positif	0,865	-0,170
Impact Négatif	-0,765	-0,227
Délai Hospitalisation - TEP	-0,289	0,149
CRPmax	0,312	0,791
CRP _{TEP}	0,798	0,413
Ratio CRP _{TEP} /CRPmax	0,785	-0,104
ATB mois précédent TEP	-0,467	0,641

Tableau 3 : Matrice des composantes

Méthode d'extraction : analyse en composantes principale

Sur le graphique de dispersion (figure 28) représentant l'ensemble des individus, selon en abscisse la composante 1 et en ordonnée la composante 2, on constate que c'est l'axe des abscisses qui permet de discriminer au mieux les patients en

fonction de l'impact positif de la TEP. La composante 2 (très liée à la CRP max) semble apporter peu d'informations à cette fin.

Pour chercher à prédire la positivité de la TEP, l'impact positif ou l'impact négatif, il faudra donc s'intéresser en priorité à l'une de ses deux variables : CRP_{TEP} ou ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} .

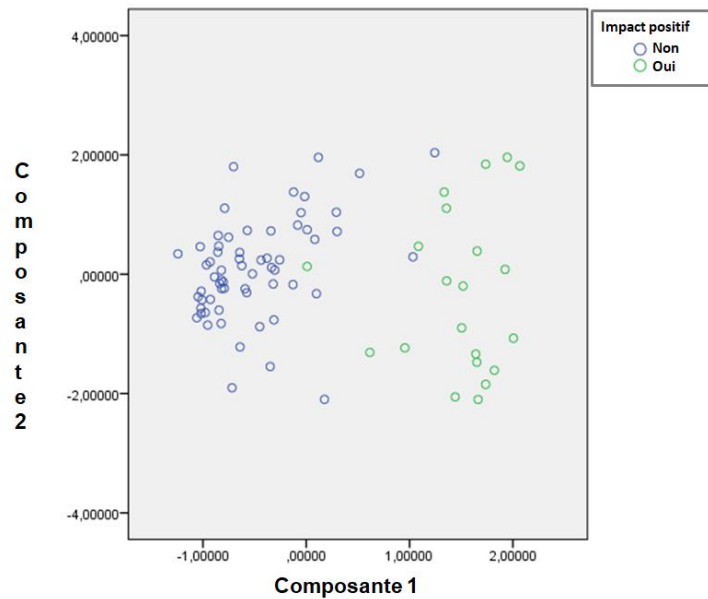


Figure 28 : Diagramme de dispersion

g) Arbre décisionnel

Dans notre population, le facteur le plus discriminant pour distinguer les patients avec versus sans impact positif était la CRP au moment de la TEP (figure 29) avec un cut-off optimal à 62. Parmi les patients avec CRP inférieure à 62, lorsque la CRP avait diminué de moins de 57% entre la CRP_{max} et la CRP_{TEP} la TEP avait tout de même un impact dans 60% des cas.

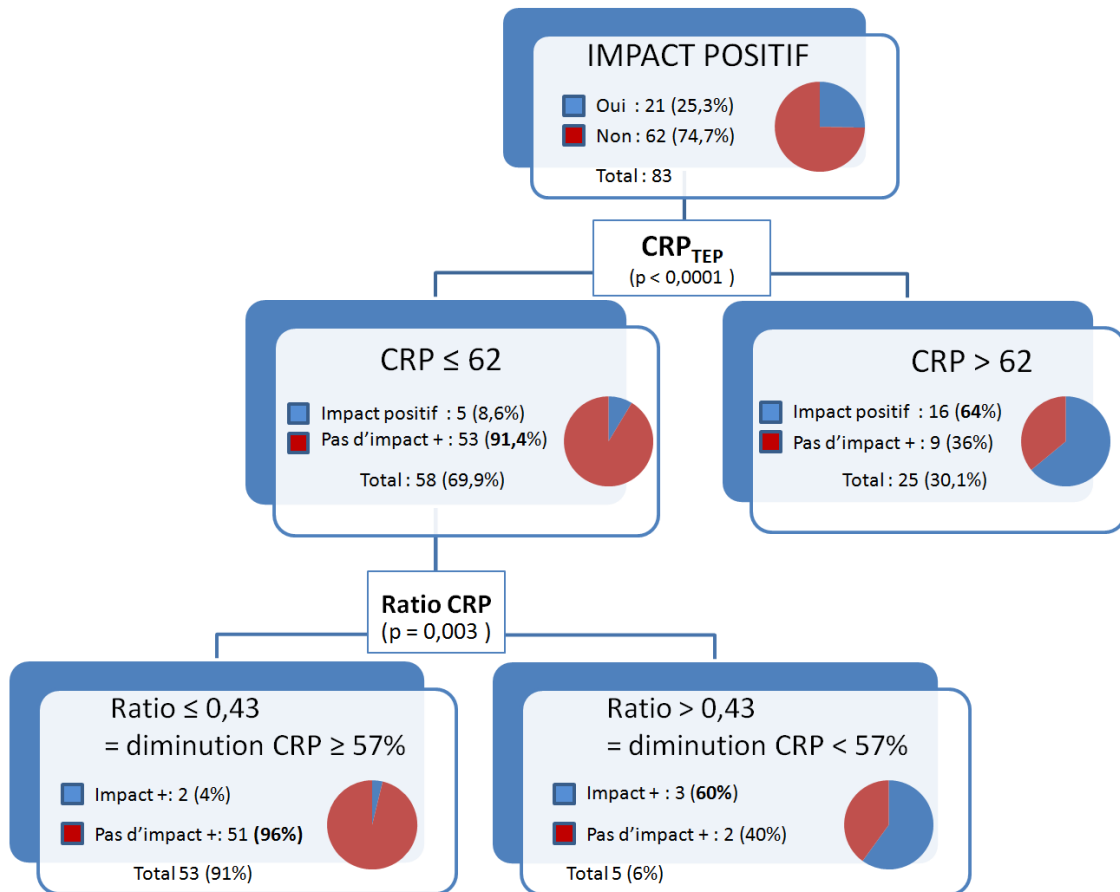


Figure 29 : Arbre décisionnel en fonction de l'impact positif

VII) FACTEURS ASSOCIES AUX TEP AVEC IMPACT NEGATIF

FACTEURS ASSOCIES AUX TEP AVEC IMPACT NEGATIF	IMPACT NEGATIF		
	oui (n=48)	non (n=35)	p
CRP_{max}	121 mg/L [IQ =76]	150 mg/L [IQ =90]	p = 0,009
CRP_{TEP}	19 mg/L [IQ =25]	93 mg/L [IQ =88]	p = 0,00000002
Ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}	16% [IQ =19%]	56% [IQ =56%]	p = 0,000001
ATB ou cortico en cours	29 (60%)	21 (60%)	p = 0,57
ATB mois précédent TEP	42 (88%)	25 (71%)	p = 0,07
Délai début hospitalisation - TEP	28 j [IQ = 53]	21 j [IQ =50]	p = 0,03
Délai début symptômes - TEP	23 j [IQ = 28]	18 j [IQ = 34]	p = 0,29
Délai début ATB - TEP	12 j [IQ = 13]	14 j [IQ =14]	p = 0,61
Service prescripteur			p = 0,19

Tableau 4 : Facteurs associés aux TEP avec impact négatif

a) CRP et ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}

La CRP maximale (figure 30), la CRP au moment de la TEP (figure 31) et le ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} (figure 32) étaient significativement inférieurs dans le groupe de patients avec impact négatif.

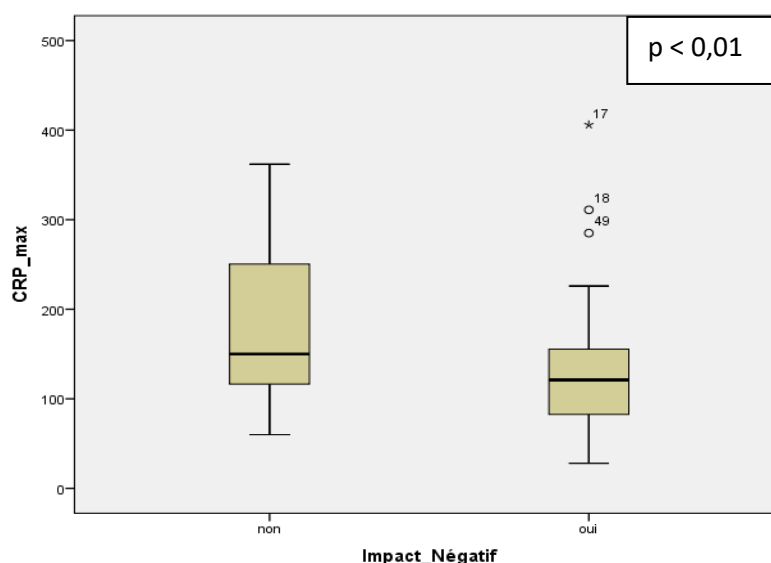


Figure 30 : CRP_{max} dans le groupe des patients « impact négatif » ou « sans impact négatif »

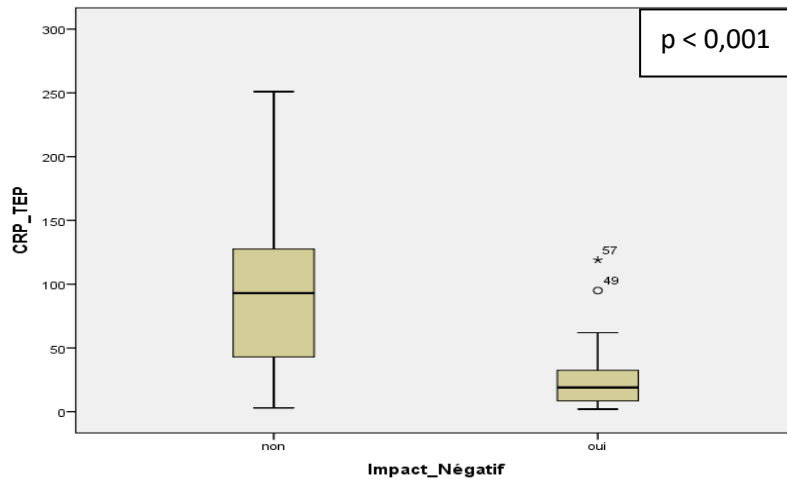


Figure 31 : CRP_{TEP} dans le groupe des patients « impact négatif » ou « sans impact négatif »

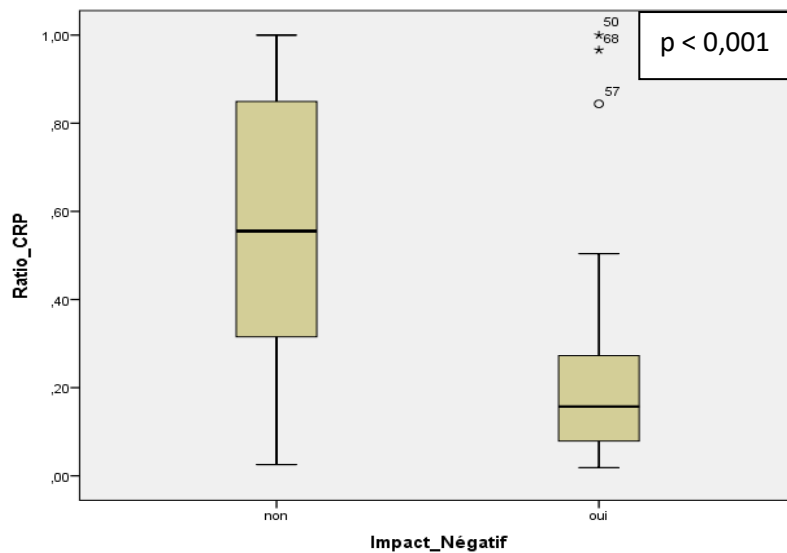


Figure 32 : Ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} dans le groupe des patients « impact négatif » ou « sans impact négatif »

b) Délai entre le début d'hospitalisation et la TEP

Le délai entre le début d'hospitalisation et la TEP était significativement plus long dans le groupe avec impact négatif (figure 33).

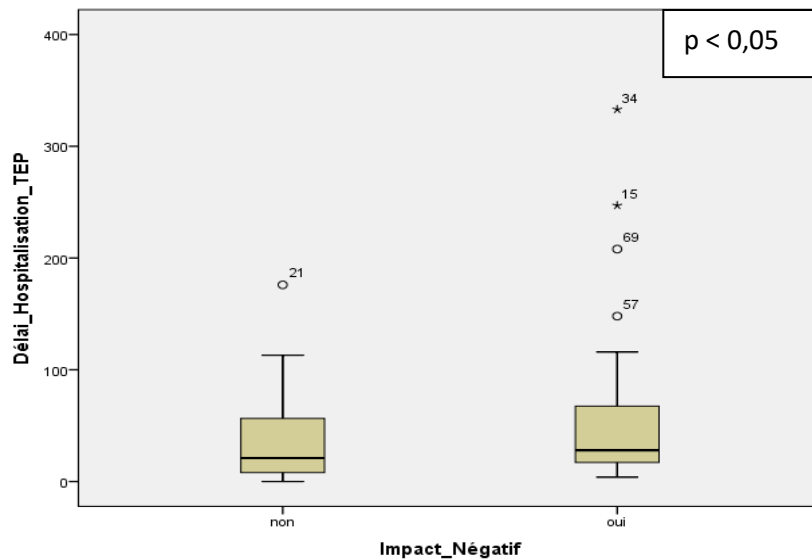


Figure 33 : Délai début de l'hospitalisation-TEP dans le groupe des patients « impact négatif » ou « sans impact négatif »

c) Arbre décisionnel

Le facteur le plus discriminant entre les patients avec ou sans impact négatif était la CRP au moment de la TEP (figure 34).

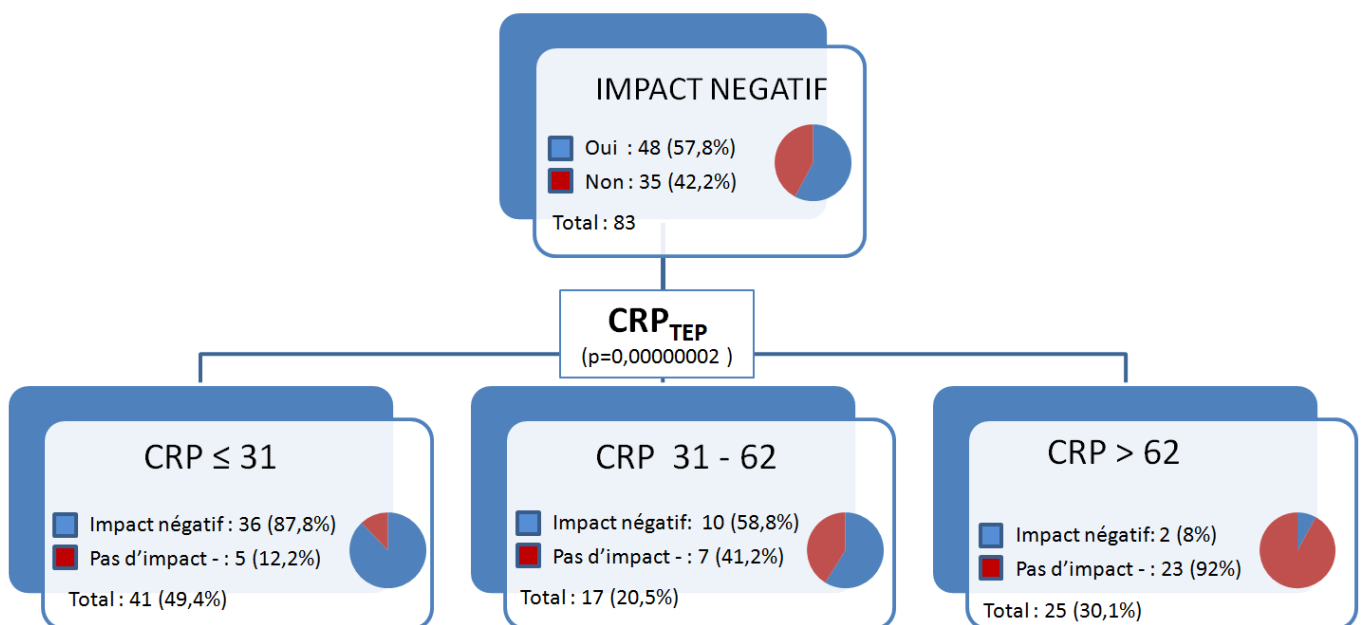


Figure 34 : Arbre décisionnel en fonction de l'impact négatif

VIII) SYNTHÈSE DES RESULTATS

FACTEURS ASSOCIÉS AUX TEP AVEC IMPACT POSITIF ET NEGATIF	IMPACT POSITIF			IMPACT NEGATIF		
	oui (n=21)	non (n=62)	p	oui (n=48)	non (n=35)	p
CRP _{max}	134 mg/L [IQ =182]	128 mg/L [IQ = 103]	NS	121 mg/L [IQ =76]	150 mg/L [IQ =90]	< 0,01
CRP _{TEP}	105 mg/L [IQ = 78]	22 mg/L [IQ = 36]	< 0,001	19 mg/L [IQ =25]	93 mg/L [IQ =88]	< 0,001
Ratio CRP _{TEP} /CRP _{max}	74% [IQ = 47%]	19% [IQ = 22%]	< 0,001	16% [IQ =19%]	56% [IQ =56%]	< 0,001
ATB ou cortico en cours au moment TEP	11 (52%)	39 (63%)	NS	29 (60%)	21 (60%)	NS
ATB mois précédent TEP	11 (52%)	56 (90%)	< 0,001	42 (88%)	25 (71%)	NS (p=0,07)
Délai début hospitalisation - TEP	12 j [IQ = 22]	29 j [IQ = 50]	< 0,01	28 j [IQ = 53]	21 j [IQ =50]	< 0,05
Délai début symptômes - TEP	17 j [IQ = 19]	23 j [IQ = 35]	NS	23 j [IQ = 28]	18 j [IQ = 34]	NS
Délai début ATB - TEP	17 j [IQ = 19]	12 j [IQ = 10]	NS	12 j [IQ = 13]	14 j [IQ =14]	NS
Service prescripteur			< 0,05			NS

Tableau 5 : Facteurs associés à l'impact positif et à l'impact négatif

Pour synthétiser nos résultats : les patients inclus dans notre étude se répartissent statistiquement en 3 groupes en fonction de la CRP au moment de la TEP (facteur le plus discriminant) (tableau 6). Plus la CRP_{TEP} est élevée, plus la TEP sera positive et avec un impact positif. Lorsque la CRP était inférieure à 31 (chez 41 patients) la TEP ne retrouvait que 4 infections actives, dont 2 sinusites chroniques.

Dans le groupe de patients CRP_{TEP}>62 tous les patients avaient une CRP > 78.

	CRP TEP ≤ 31	31 < CRP TEP < 62	CRP TEP > 62	p
	n = 41 (49,4%)	n = 17 (20,5%)	n = 25 (30,1%)	
CRP max	109 mg/L [IQ= 77]	150 mg/L [IQ= 86]	182 mg/L [IQ= 167]	2.10 ⁻⁴
Ratio CRP	11% [IQ = 13%]	29% [IQ = 21%]	74% [IQ = 50%]	2.10 ⁻¹¹
Délai début hospit TEP	37 jours [IQ = 62]	26 jours [IQ = 56]	15 jours [IQ = 26]	0,03
Impact positif	2 (5%)	3 (18%)	16 (64%)	10 ⁻¹⁶
Impact négatif	36 (88%)	10 (59%)	2 (8%)	9.10 ⁻¹⁶
Positivité TEP	13 (32%)	7 (41%)	22 (88%)	4.10 ⁻⁵
Diagnostic évoqué TEP				2.10 ⁻⁴
	28 négatives (68%)	10 négatives (59%)	3 négatives (12%)	
	4 infections actives (10%)	2 infections actives (12%)	13 infections actives (52%)	
	5 infections déjà connues (12%)	2 infections déjà connues (12%)	4 infections déjà connues (16%)	
	1 cancer (2%)	1 cancer (6%)	2 cancers (8%)	
	1 maladie inflammatoire (2%)	1 maladie inflammatoire (6%)	3 maladies inflammatoires (12%)	
	2 portes d'entrée (5%)	1 porte d'entrée (6%)		

*Tableau 6 : Tableau de synthèse
Répartition des patients en trois groupes en fonction de la CRP*

E. DISCUSSION

I) IMPACT DE LA TEP

Parmi les 83 TEP réalisées, les TEP étaient positives dans 50,6% des cas, c'est-à-dire qu'elles retrouvaient un ou plusieurs foyers hypermétaboliques faisant évoquer une pathologie infectieuse, inflammatoire ou néoplasique évolutive, qui n'étaient pas connus avant la réalisation de la TEP, parfois tardive.

La TEP avait un impact positif, c'est à dire qu'elle parvenait au diagnostic étiologique du syndrome infectieux ou inflammatoire (alors qu'il n'avait pas été obtenu auparavant), dans 25% des cas.

La TEP avait un impact négatif, c'est à dire qu'elle parvenait à éliminer une suspicion de foyer infectieux profond, de pathologie inflammatoire ou de néoplasie évolutive, dans 58% des cas.

Notre population regroupe différents profils de patients qui sont habituellement distincts dans la littérature : les fièvre et syndromes inflammatoires inexpliqués, et les bilans d'extension de bactériémie ou d'endocardite.

1) Sous-groupe des patients adressés pour fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqués

Dans le sous-groupe des patients adressés pour fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqués, la TEP avait un impact positif dans 29% des cas et un impact négatif dans 57% des cas.

a) Impact de la TEP dans les bilans de fièvre d'origine indéterminée dans la littérature

Nous avons référencé 18 études [24–41] ayant auparavant analysé l'impact clinique de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans les bilans de fièvre ou syndrome inflammatoire d'origine indéterminée. Dans ces études la TEP a été considérée comme ayant un impact dans la prise en charge du patient lorsqu'elle permettait de parvenir au diagnostic étiologique de fièvre d'origine indéterminée, ce qui est équivalent dans notre étude aux TEP considérées comme avec impact positif. Seules deux de ces études étaient prospectives [24,41].

Les patients inclus dans ces études répondaient aux critères de fièvre ou de syndrome inflammatoire d'origine indéterminée, c'est-à-dire qu'ils présentaient une température supérieure à 38°3 (à au moins 2 reprises) ou un syndrome inflammatoire biologique persistant pendant plus de 3 semaines et restant d'origine

indéterminée soit après une semaine d'investigations hospitalières, soit après 3 jours en hospitalisation, soit après un bilan minimal.

Ces études [24–41] retrouvaient un impact clinique de la TEP de 53,6% en moyenne allant de 38% [37] à 75% des cas [32], ce qui est nettement supérieur à l'impact positif de la TEP retrouvé parmi les patients adressés pour fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué dans notre étude (28,6%).

b) Comparaison entre nos résultats et les résultats de la littérature

De nombreuses raisons expliquent que l'impact de la TEP soit moindre dans notre étude comparativement aux données de la littérature.

Premièrement, les patients inclus dans notre étude dans le groupe « Fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué » ne répondent pas strictement aux critères de fièvre d'origine indéterminée, où l'on recherche généralement des pathologies chroniques chez des patients vierges de traitements. Chez une grosse proportion de patients de notre étude la TEP était prescrite au décours d'un épisode infectieux, lorsque la fièvre ou le syndrome inflammatoire persistait malgré l'antibiothérapie, pour rechercher un foyer infectieux profond type abcès, ou une autre étiologie type pathologie néoplasique pouvant expliquer les symptômes. Ainsi dans notre étude seuls 29% des TEP avaient un impact positif mais 57% des TEP avaient un impact négatif c'est-à-dire permettaient d'éliminer une complication infectieuse ou un diagnostic différentiel. Dans les autres études précédemment citées [24–41] les situations cliniques étaient sélectionnées et les patients bénéficiant d'une TEP étaient ceux pour lesquels la TEP est la plus contributive.

Deuxièmement, dans notre étude la TEP était fréquemment réalisée après antibiothérapie. En effet 62% des patients avaient reçus des antibiotiques le mois

précèdent la TEP et 33% des patients avaient une antibiothérapie ou une corticothérapie en cours au moment de la TEP. Ainsi de nombreuses TEP ont dû être réalisées lorsque la pathologie expliquant la fièvre ou le syndrome inflammatoire, était décapitée, ce qui peut expliquer que de nombreuses TEP n'aient pas été contributives.

Troisièmement, les critères utilisés pour définir les TEP avec impact positif étaient très restrictifs dans notre étude. Lorsque la TEP parvenait au diagnostic étiologique de fièvre ou syndrome inflammatoire mais que le diagnostic avait déjà été effectué auparavant grâce à un autre examen complémentaire (et ce même si cet autre examen était réalisé la veille) la TEP n'était pas considérée comme ayant un impact positif. La place de la TEP dans la démarche diagnostique était hétérogène dans notre étude (avant ou après un scanner thoraco-abdomino-pelvien...) comme dans les études précédemment citées. 2 TEP ont permis de retrouver des sinusites chroniques, qui ont été traitées par la suite, mais qui n'ont pas été considérées comme la cause du syndrome inflammatoire présenté par le patient ; ces TEP n'ont donc pas été considérées comme avec impact positif.

De plus notre étude s'est intéressée exclusivement à une population gériatrique, ce qui n'avait jamais été fait auparavant. Chez ces patients souvent polymédiqués, polypathologiques, hospitalisés parfois de longues périodes, et présentant des syndromes inflammatoires récidivants parvenir à un diagnostic étiologique est sûrement plus difficile.

Enfin, dans notre étude 57% des TEP avaient un impact négatif c'est à dire qu'elles permettaient de réfuter un diagnostic ou de vérifier que le patient n'avait pas de foyer infectieux ou inflammatoire évolutif. Même si ces TEP n'induisent pas strictement de modification thérapeutique, elles ont un impact non négligeable pour le prescripteur

qui peut par exemple laisser un patient rentrer chez lui avant que la CRP soit complètement normalisée sans crainte d'un foyer infectieux profond. En fonction des critères utilisés dans les précédentes études certaines TEP, que nous avons considérées comme avec impact négatif ont été considérées comme contributive pour la prise en charge, ce qui explique également la moindre proportion de TEP avec impact (positif) dans notre étude.

2) Sous-groupe de patients adressés pour bactériémie/endocardite

Dans le sous-groupe des patients adressés pour bactériémie ou endocardite, la TEP avait un impact positif dans 22% des cas et un impact négatif dans 59% des cas.

Parmi les TEP réalisées seules 2 étaient prescrites pour bilan d'extension d'une endocardite déjà connue. Les autres TEP étaient prescrites pour suspicion d'endocardite le plus souvent dans un contexte de bactériémie ou pour la recherche de foyers infectieux profonds ou de portes d'entrée infectieuses dans un contexte de bactériémie.

Bleeker-Rovers *et al.* [62] ont évalué dans une étude rétrospective portant sur 40 patients, la capacité de la TEP au ¹⁸F-FDG à détecter des foyers infectieux chez des patients bactériémiques présentant au moins un facteur de risque de dissémination secondaire (en particulier : persistance d'une fièvre ou d'hémocultures positives 48h après l'initiation de l'antibiothérapie, détérioration de l'état clinique après amélioration initiale, bactériémie à *S. Aureus* d'acquisition communautaire, porte d'entrée infectieuse non connue). La TEP a mis en évidence la présence de foyers infectieux chez 75 % des patients, dans 45 % des cas il s'agissait de foyers non connus avec modifications thérapeutiques à la clef. On peut donc considérer que la TEP avait un impact positif dans 45% des cas dans cette étude.

J.Vos *et al.*, [63] ont étudié les performances de la TEP au ¹⁸F-FDG dans une étude prospective portant sur 115 patients hospitalisés pour bactériémie à staphylocoque doré ou à streptocoque avec au moins un facteur de risque de dissémination infectieuse secondaire (notamment : acquisition communautaire, délai avant mise en place du traitement, hémocultures restant positives 48h après l'initiation de l'antibiothérapie, fièvre persistante 72h après l'initiation de l'antibiothérapie). La TEP mettait en évidence la présence de localisations infectieuses chez 73 % des patients. Elle mettait en évidence des métastases septiques qui n'étaient pas connues auparavant (impact positif) dans 30% des cas.

Enfin Tseng *et al.* [64] ont évalué l'impact de la TEP au ¹⁸F-FDG dans une étude rétrospective portant sur 53 patients hospitalisés pour sepsis d'origine inconnue. La TEP était positive chez 66% des patients et avait un impact sur la prise en charge thérapeutique dans 25% des cas.

La différence de proportion de foyers infectieux dépistés entre ces différentes études, et entre ces études et nos résultats s'explique principalement par des critères de sélection des patients différents. On peut aisément comprendre que la TEP soit plus contributive lorsque les patients sont sélectionnés (notamment les patients bactériémiques avec facteurs de risque de dissémination secondaire) ou dans des populations pour lesquelles le recours à l'antibiothérapie probabiliste à large spectre est plus tardive que dans notre population.

II) FACTEURS ASSOCIES AUX RESULTATS DE LA TEP

1) Pas de « profil patient »

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de profils patients pour lesquels la TEP est « utile » ou « inutile ». En effet l'âge, le sexe, le fait qu'un patient soit institutionnalisé, dément, diabétique ou insuffisant rénal chronique n'était pas associé à l'impact de la TEP.

2) CRP_{TEP}

Le facteur le plus lié à l'impact de la TEP était la CRP au moment de la TEP.

- lorsque la CRP_{TEP} était supérieure à 62, la TEP avait un impact positif dans 64% des cas et un impact négatif dans 8% des cas.
- lorsque la CRP_{TEP} était inférieure à 62, la TEP avait un impact négatif dans 79% des cas mais n'avait un impact positif que dans 9% des cas.

Dans le groupe de patients avec CRP_{TEP} supérieure à 62 tous les patients avaient une CRP_{TEP} supérieure ou égale à 78. On pourrait donc fixer le cut-off de CRP au-dessus duquel la TEP avait un impact positif sur la prise en charge plutôt aux alentours de 70, confirmant le cut-off d'inclusion dans l'étude prospective que nous envisagions.

Bleeker-Rovers *et al.* [60] avaient déjà démontré que la TEP au ¹⁸F-FDG (sans TDM couplée) n'était pas contributive dans les bilans étiologiques de fièvre d'origine indéterminée lorsque la CRP ou la VS étaient normales au moment de la TEP, mais aucun cut-off précis pour la CRP n'était établi dans l'étude. De même Okuyucu *et al.* [65], ont montré que la TEP/TDM était plus utile et plus contributive pour le diagnostic de fièvre d'origine indéterminée lorsque la CRP était plus élevée au moment de la TEP, mais n'ont pas donné de cut-off.

Balink *et al.* [66], ont démontré que dans le bilan de fièvre d'origine indéterminée, la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG avait une valeur prédictive positive supérieure si la CRP était supérieure à 20, c'est à dire qu'il y avait dans ce cas moins de faux positifs de la TEP. Dans cette étude la CRP était le seul facteur prédictif associé de façon indépendante au résultat de la TEP, mais aucun cut-off de CRP pour un rendement diagnostique optimal de la TEP n'était donné.

Balink *et al.* [67], ont ensuite étudié dans une large étude rétrospective portant sur 498 patients pris en charge pour fièvre ou syndrome inflammatoire d'origine indéterminée la valeur prédictive de la CRP et de la VS sur la positivité de la TEP. Aucun cut-off optimal de CRP n'a pu être établi. La CRP était significativement plus élevée dans le groupe de patients pour lequel un diagnostic final a pu être établi (85,8 +/- 73,5 versus 49,1 +/- 65,7; p<0,001).

Enfin Schönau *et al.* [41] ont étudié la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans une étude prospective ayant inclus dans un service d'immunologie et maladies infectieuses de 2007 à 2015, 240 patients, d'âge moyen 57 ans, pris en charge pour fièvre ou inflammation d'origine indéterminée. La TEP était positive et contribuait au diagnostic final dans 56,7% des cas. Les facteurs prédictifs d'une TEP contributive étaient l'âge supérieur à 50 ans (p=0,019), et la CRP supérieure à 30 mg/L (p=0,002). La TEP est parvenu au diagnostic de maladie de Horton chez 29 patients (12%) et de polyarthrite rhumatoïde chez 21 patients (9%), ces diagnostics intéressaient des patients âgés de plus de 50 ans ce qui explique que la TEP était plus contributive chez ses patients. 11 patients inclus souffraient d'une maladie de Still (diagnostic final retrouvé) qui ne donne aucune anomalie en TEP, et donc chez ces patients plus jeunes la TEP n'était pas contributive.

Ainsi peu d'études ont proposé un cut-off de CRP au-dessus duquel la TEP est contributive. Le cut-off que l'on peut donner à l'issue de notre étude, c'est à dire une CRP supérieure à 70 environ est un peu plus élevé que ce qui est suggéré dans d'autres études, ceci peut s'expliquer par l'âge de la population incluse. En effet la norme de CRP est un peu plus élevée chez les patients de plus de 75 ans [68].

Il est évidemment logique que la TEP soit plus contributive lorsque la CRP est élevée car la CRP reflète la présence et le degré de l'inflammation.

3) Ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}

Le ratio entre la CRP au moment de la TEP et la CRP maximale mesurée au cours de l'épisode inflammatoire était significativement associé à l'impact de la TEP. Ce ratio représente la décroissance de la CRP au cours du syndrome inflammatoire ou infectieux.

Dans notre étude dans le sous-groupe de patients dont la CRP_{TEP} était inférieure à 62, l'impact positif de la TEP n'était que de 9% mais dans ce sous-groupe si la CRP baissait de moins de 57% entre CRP_{max} et CRP_{TEP} , la TEP avait un impact positif dans 60% des cas.

Ainsi si l'on veut anticiper les situations de fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqués dans lesquelles la TEP aurait un impact dans la prise en charge, il ne faut pas uniquement s'intéresser à la CRP au moment de la TEP mais également à la cinétique de la CRP.

Les patients auxquels on s'intéresse ont une fièvre, un syndrome inflammatoire inexpliqué, une bactériémie, une suspicion d'endocardite... Ils ont donc tous une CRP élevée à un moment de leur prise en charge. Mais en fonction de la cinétique

de la CRP et de la chronologie du recours à la TEP, la TEP peut être plus ou moins contributive.

Si un patient a une CRP élevée à 50mg/L de façon prolongée et inexpliquée, et que cette CRP ne décroît pas au cours du temps alors la TEP peut être contributive quelque soit le moment où elle est réalisée. Par contre si un patient a un syndrome inflammatoire avec une CRP supérieure à 250, sans que l'on trouve le réel point d'appel infectieux, mais que cette CRP régresse sous antibiotique et que la TEP est réalisée quand le patient est guéri, évidemment la TEP ne sera plus contributive. Il y a deux contre-exemples parmi les patients inclus dans notre étude : découverte en TEP d'un cancer colique et d'un rhumatisme inflammatoire alors que la CRP était normalisée, mais il s'agit probablement de découvertes fortuites, au décours de syndromes infectieux guéris au moment de la TEP.

La décroissance de la CRP (ou ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}) était significativement associée à l'impact positif et à l'impact négatif. Si la CRP_{TEP} est basse (inférieure à 62) et que la CRP a diminué de plus de 57% on peut être presque sûrs que la TEP n'aura pas d'impact positif et qu'elle aura un impact négatif : le patient est guéri. Et dans cette situation on peut même se demander si la réalisation d'une TEP est réellement utile et si les données clinico-biologiques ne sont pas suffisantes.

4) CRP_{max}

Curieusement, la CRP maximale était significativement associée à l'impact négatif de la TEP. La CRP_{max} était plus élevée chez les patients pour lesquels la TEP n'avait pas d'impact négatif. On peut imaginer qu'une CRP très élevée au cours de l'épisode inflammatoire était la conséquence d'une maladie plus grave avec plus de complications. En effet certaines études suggèrent que la CRP est un facteur

prédictif indépendant de sévérité lors des infections [69]. Ainsi chez les patients avec CRP_{max} plus élevée, la TEP sera plus souvent anormale et aura donc moins d'impact négatif.

5) Antibiothérapie le mois précédant la TEP

Tous les patients inclus dans le sous-groupe « Bactériémie-endocardite » avaient bénéficié d'une antibiothérapie le mois précédant la TEP, et 62% des patients dans le sous-groupe « Fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué ».

L'existence d'une antibiothérapie le mois précédant la TEP était associée de façon significative à l'impact positif de la TEP ($p < 0,001$), mais l'association n'atteignait pas la significativité pour l'impact négatif ($p = 0,07$).

Lorsque les patients avaient présenté une infection récente, documentée et traitée, ou lorsqu'ils avaient bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste récente, la TEP avait moins d'impact positif (et probablement plus d'impact négatif). Ainsi, chez les patients pour lesquels la TEP était prescrite pour un syndrome inflammatoire persistant au décours d'une infection antibiotisée, la TEP avait peu d'impact positif. Alors que chez les patients bénéficiant d'une TEP pour fièvre ou syndrome inflammatoire inexpliqué pour lesquels aucun traitement antibiotique n'avait été prescrit avant la TEP, la TEP avait plus d'impact positif.

Par contre le fait d'avoir une antibiothérapie en cours au moment de la TEP et le délai entre le début des antibiotiques et la TEP n'étaient pas associés à l'impact de la TEP.

6) Délai début d'hospitalisation-TEP et service prescripteur

Le délai entre le début de l'hospitalisation et la TEP était associé de façon significative à l'impact de la TEP qu'il soit positif ou négatif : une durée d'hospitalisation avant la TEP plus longue était associée à un impact positif plus faible et à un impact négatif plus élevé.

De plus les TEP avaient plus d'impact positif chez les patients hospitalisés dans des services de court séjour gériatrique (32% des cas) comparativement aux patients hospitalisés en service de soins de suite et réadaptation (12% des cas).

Les TEP réalisées chez des patients âgés hospitalisés depuis longtemps et présentant des syndromes inflammatoires persistants ou récidivants dans des contextes d'infection multiples sont moins souvent contributives.

Les différences de proportion de TEP contributives entre les services de cardiologie, neurologie, rhumatologie... s'explique par des indications de la TEP différentes.

7) Délai début des symptômes-TEP

Contrairement à notre hypothèse initiale, le délai entre le début des symptômes et la réalisation de la TEP n'était pas associé à l'impact de la TEP.

Certains patients pour lesquels la TEP a eu un impact positif avaient un syndrome inflammatoire existant depuis plusieurs mois lié à une pathologie inflammatoire ou néoplasique découverte en TEP (patients 63, 64 et 77 sur le box plot figure 26).

Nous n'avons pas analysé l'impact associé au délai début des symptômes-TEP au sein du sous-groupe de patients pris en charge pour une pathologie infectieuse.

De plus, nous n'avons pas analysé le délai entre la prescription de la TEP par le clinicien (demande de la TEP) et la réalisation de la TEP par le médecin nucléaire.

Parmi notre série de patients certaines TEP ont été réalisées alors que le patient

était déjà guéri (de sa pathologie infectieuse principalement), ces TEP ont donc été effectuées de façon trop tardive dans la prise en charge pour avoir un impact. De plus dans 10 cas sur les 83 patients (12%) la TEP est parvenue au diagnostic étiologique de syndrome inflammatoire, mais il s'agissait d'une infection déjà connue au moyen d'un autre examen complémentaire : dans ces situations si la TEP avait été réalisée plus tôt, elle aurait pu avoir un impact positif sur la prise en charge.

Soit les TEP sont prescrites trop tard par le clinicien pour avoir un impact, mais ce n'est pas l'examen demandé en première intention lors d'une pathologie infectieuse ou d'un syndrome inflammatoire. Soit les TEP sont réalisées de façon trop tardive dans le service de médecine nucléaire en raison du manque de créneau disponible. En effet la TEP est un examen de plus en plus demandé, pour des indications oncologiques, infectieuses ou inflammatoires. Certains créneaux d'urgence sont disponibles mais ils seront plutôt attribués pour le bilan d'extension d'un lymphome chez un enfant que pour le bilan d'un syndrome inflammatoire persistant chez un sujet âgé. Ainsi le manque de disponibilité de la TEP peut également expliquer qu'une partie des TEP réalisées n'ait pas eu d'impact positif, les TEP étant réalisées au moment de la résolution des symptômes ou quand la question posée a déjà trouvé sa réponse. Cette analyse plaide donc en faveur du recours plus précoce à la TEP dans la prise en charge.

III) **CONCORDANCE DIAGNOSTIC TEP - DIAGNOSTIC FINAL**

Le diagnostic évoqué à l'issue de la TEP était concordant avec le diagnostic final dans 93% des cas.

La valeur diagnostique élevée de la TEP au ^{18}F -FDG s'explique par plusieurs raisons. Un point important est le caractère ubiquitaire et non spécifique du ^{18}F -FDG,

qui s'accumule dans les cellules malignes mais également dans les cellules infectieuses et inflammatoires, si bien que la TEP est un examen très sensible pour toutes ces pathologies. La TEP est capable de révéler les altérations fonctionnelles qui précèdent les modifications morphologiques. L'intégration de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie morphologique améliore l'interprétation à la fois des anomalies métaboliques en TEP et des anomalies morphologiques en scanner.

1) Faux négatifs

Parmi notre série de patients, il y avait seulement 4 faux négatifs de la TEP, dont 3 qui auraient pu être évités si la TEP avait exploré les membres inférieurs (acquisition TEP corps entier). Ceci est en accord avec les résultats de précédentes études: dans le bilan de fièvre/syndrome inflammatoire la valeur prédictive négative de la TEP est élevée [24]. Si la TEP est négative, d'autant plus si celle-ci explore le corps entier, le clinicien peut faire confiance à la TEP et éliminer avec une bonne certitude diagnostique une suspicion de foyer infectieux profond (sous réserve que celui-ci n'ait pas été décapité par le traitement antibiotique) ou de néoplasie évolutive.

Une limite connue de la TEP lors des bilans de fièvre ou syndrome inflammatoire est sa faible sensibilité pour le diagnostic de maladie thrombo-embolique veineuse, notamment thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, mais ce diagnostic n'a concerné aucun patient inclus dans notre étude.

2) Faux positifs

Parmi les TEP réalisées chez nos patients il y avait 2 faux positifs de la TEP: une suspicion d'endocardite en TEP qui n'a pas été confirmée par l'échographie transoesophagienne, et une suspicion d'infection pacemaker qui a été retiré et dont la culture est revenue stérile. Ce nombre de faux positif est peut-être sous-estimé car plusieurs foyers hypermétaboliques détectés en TEP n'ont pas été explorés par la

suite (1 nodule thyroïdien hypermétabolique, 8 foyer digestifs, 1 foyer parotidien), il est donc impossible de savoir à posteriori s'il s'agissait de faux positifs. En effet, les foyers hypermétaboliques détectés en TEP doivent souvent être confrontés à d'autres examens complémentaires pour être confirmés ou précisés (par exemple un foyer hypermétabolique colique doit être confronté à une endoscopie digestive basse, il s'agira d'un polype dysplasique ou d'une néoplasie colique dans plus de 60% des cas [70]). Les patients inclus dans notre étude étant des patients âgés, parfois fragiles, certains actes complémentaires invasifs n'ont pas été réalisés. De plus chez ces patients explorer un nodule parotidien hypermétabolique (bénin dans près de 90% des cas [70]) en l'absence de douleurs ou de signes d'atteinte du nerf facial ne paraît pas indispensable. De même, l'exploration de nodules thyroïdiens vise principalement à éliminer une hyperthyroïdie (du fait du risque cardiaque à cet âge) plutôt qu'à dépister des cancers thyroïdiens peu évolutifs. L'exploration de fixations coliques est aussi à personnaliser: la fixation témoigne toujours d'une inflammation qui peut correspondre à une porte d'entrée infectieuse (diverticulite, polype inflammatoire, polype dysplasique, adénocarcinome...) mais le diagnostic anatomopathologique précis d'une lésion colique n'est pas toujours nécessaire chez le sujet âgé.

IV) LIMITES DE L'ETUDE

1) Etude rétrospective

La limite la plus évidente de notre étude est son caractère rétrospectif, avec tous les biais qui incombent à ce type d'étude.

a) Biais de sélection

Pour ce qui est du biais de sélection, nous avons recruté de manière exhaustive tous les patients de plus de 75 ans ayant bénéficié d'une TEP pour motif infectieux ou inflammatoire dans le service de médecine nucléaire de l'hôpital Salengro, quelque soit le service prescripteur pendant la période de l'étude, et analysé tous les dossiers de patients. On ne peut exclure que quelques patients n'aient pas été recrutés s'il y a eu des erreurs de codage. En effet lors de chaque examen TEP le médecin nucléaire en charge de l'examen cote la TEP en lui attribuant un numéro en fonction de l'indication de la TEP (exemple : motif 50 : Infectiologie : fièvre d'origine indéterminée (FUO)).

On peut imaginer que les patients âgés qui bénéficient d'une TEP pour motif infectieux ou inflammatoire sont ceux qui posent le plus de problèmes aux cliniciens et pour lesquels parvenir au diagnostic étiologique est le plus difficile.

De plus, les patients inclus dans cette étude sont le reflet de la sélection initiale des demandes d'examen par le médecin nucléaire qui valide les demandes de TEP, parfois motivé par des arguments du clinicien transmis par téléphone ou par écrit. En effet c'est le médecin nucléaire qui accepte les demandes de TEP et programme l'examen de façon plus ou moins précoce, et ce en fonction de la disponibilité de la TEP. Il existe donc une relation directe entre les a priori du médecin nucléaire et le délai de prise en charge : par exemple les bilans d'endocardites étaient souvent plus privilégiés que les bilans de syndromes inflammatoires inexplicables, peut-être à tort. Enfin, le délai avant réalisation de la TEP est parfois long, les pathologies qui évolueront défavorablement chez des patients fragiles n'ont pas été incluses (examens ou demandes annulés).

b) Biais d'information

En ce qui concerne le biais d'information (ou biais de mesure) les données ont été recueillies de la même manière, au sein des dossiers médicaux informatisés principalement, pour tous les patients. Mais, il se peut que certaines informations soient manquantes. De plus nous avons utilisé le courrier de sortie de l'hospitalisation pendant laquelle avait lieu la TEP, ainsi que les courriers des hospitalisations survenues dans les 6 mois suivants la TEP, mais certains patients peuvent avoir bénéficié d'examens complémentaires en externe ou d'hospitalisations dans d'autres centres que le CHRU.

2) Gold standard

Notre étude, comme toutes autres les études rétrospectives réalisées sur la TEP dans le contexte de fièvre d'origine indéterminée, se confronte au problème du gold standard. En effet dans de nombreux cas il n'y a pas de certitude diagnostique pour le diagnostic final retenu par le clinicien (pas de preuve bactériologique ou anatomopathologique), ou alors il n'y a pas d'étiologie retrouvée pour expliquer la fièvre ou le syndrome inflammatoire. On va donc souvent supposer que le syndrome inflammatoire était lié à telle ou telle infection, par exemple à une pneumopathie, car il y avait certains arguments cliniques et que la réponse à l'antibiothérapie probabiliste a été bonne, ou supposer que si aucune cause n'a été retrouvée en TEP et aucune étiologie n'a été retrouvée au final alors il n'y avait aucune cause focale pour expliquer le syndrome inflammatoire, mais tout cela sans certitude absolue.

3) Hétérogénéité des patients inclus

Une autre limite de notre étude est hétérogénéité des patients inclus, notamment en ce qui concerne l'indication de la TEP. Certains patients ont bénéficié d'une TEP pour syndrome inflammatoire inexpliqué (avec selon le service prescripteur des prévalences diagnostiques différentes), d'autres pour bilan de bactériémie ou suspicion d'endocardite... ces patients et leurs situations cliniques ne sont pas tout à fait comparables. Malgré cela, nous obtenons finalement une population relativement homogène : l'ensemble des patients qui constituent notre cohorte a bénéficié d'une TEP en cours d'hospitalisation pour le bilan d'un syndrome infectieux ou inflammatoire.

4) Faible effectif

Une autre limite de notre étude est le relativement faible nombre de patients inclus. Pour tester les différentes variables, effectuer une analyse statistique multivariée avec une régression multiple ne semblait donc pas correct.

Nous avons créé des arbres décisionnels selon la technique CHAID. Cette technique, comme toute tentative de prédiction est discutable sur de petits échantillons. Cependant, les résultats obtenus correspondant aux intuitions cliniques et étant facilement interprétables, ceux-ci ont été intégrés dans ce travail. Ils visent surtout à donner des éléments de discussion pour la pratique clinique sans qu'il ne faille trop s'attacher aux seuils établis, qui pourraient être différents sur un autre échantillon.

5) Recueil des données

Une autre limite de notre étude, assumée, est associée au recueil des données.

Pour déterminer si les TEP avaient un impact positif sur la prise en charge, nous avons pris le parti de ne tenir compte que des modifications thérapeutiques en lien avec le résultat de la TEP, et ce lorsque le lien de causalité était clairement évident. La décision de considérer une modification thérapeutique en lien ou non avec le résultat de la TEP était laissée à l'appréciation d'une seule personne (médecin junior). Afin de limiter ce biais d'observation et d'augmenter l'objectivité de notre recueil, nous aurions pu effectuer une seconde lecture par un médecin expérimenté, le tout, en double aveugle avec éventuellement l'avis d'un troisième médecin en cas de désaccord entre les deux premiers.

Toutefois, il reste certain que la méthodologie à adopter pour ce type d'analyse est une étude prospective avec comparaison de la prise en charge planifiée avant la réalisation de la TEP puis après l'obtention des résultats de cette dernière.

V) SYNTHÈSE

Cette étude peut être considérée comme une évaluation des pratiques professionnelles sur l'utilisation actuelle de la TEP dans le bilan des syndromes infectieux et inflammatoires chez les sujets âgés de plus de 75 ans hospitalisés au CHRU de Lille.

Un message premier message important de notre étude est que le diagnostic évoqué au décours de la TEP était concordant avec le diagnostic final retenu en fin d'hospitalisation dans plus de 90% des cas et qu'il y avait relativement peu de faux positifs et de faux négatifs de la TEP: le clinicien peut donc avoir confiance dans les résultats de la TEP.

Nous adapterons dorénavant les protocoles d'examens TEP en explorant systématiquement les membres inférieurs afin d'éviter des faux négatifs. Par contre, l'adjonction systématique du gating respiratoire, réalisée actuellement ne semble pas toujours pertinente au vu des diagnostics observés dans ce recueil. Celle-ci rallonge l'examen et est surtout utile pour caractériser des micronodules pulmonaires lobaires inférieurs ou des nodules du dôme hépatique. Ainsi, en supprimant le gating respiratoire mais en ajoutant l'exploration des membres inférieurs, la durée de l'examen restera la même (environ 15 minutes).

Il est à noter que la qualité des images obtenues sur cette caméra TEP de dernière génération a permis d'effectuer des diagnostics qui n'étaient pas forcément identifiables sur des machines de génération précédente (pyélonéphrite notamment: figure 16).

1) Impact positif

Dans notre série de patients, le recours à la TEP ne paraît pas optimal : par rapport aux données de la littérature (chez des sujets de tout âge) relativement peu de TEP ont eu un impact positif et ont induit un changement dans la prise en charge thérapeutique.

Mais chez les 83 patients inclus dans notre étude la TEP a tout de même permis le diagnostic de 5 pathologies inflammatoires, 4 diagnostics de cancer et 12 diagnostics d'infection.

Parmi les TEP réalisées chez les patients inclus dans notre étude 3 faux négatifs auraient pu être évités, et donc la TEP aurait pu avoir potentiellement un impact positif dans 3 situations supplémentaires si une acquisition TEP corps entier avait été systématiquement réalisée. Chez les sujets âgés, des foyers infectieux peuvent

fréquemment être localisés au niveau des membres inférieurs, et être de diagnostic clinique difficile : foyers cutané-muqueux, ostéo-articulaires ou vasculaires favorisés par les troubles trophiques, la dénutrition, l'alitement, l'incontinence, le diabète, troubles vasculaires distaux, la présence de matériel étranger... Par conséquence pour la pratique ultérieure dans le service de médecine nucléaire il paraît logique de réaliser une acquisition TEP corps entier de façon systématique chez tous les patients âgés qui bénéficient d'une TEP pour une fièvre ou un SI inexpliqué, ou pour un bilan de bactériémie/endocardite.

Dans notre série de patients, la TEP aurait certainement eu plus d'impact positif si elle avait été réalisée plus précocement dans la prise en charge des patients (prescrite de façon plus précoce avant plusieurs lignes d'antibiothérapie inefficaces ou plusieurs examens complémentaires non contributifs ... ou réalisée de façon plus rapide par le service de médecine nucléaire). Mais l'intérêt clinique et médico-économique de la réalisation d'une TEP de façon précoce dans les bilans de syndromes infectieux et inflammatoires inexplicés chez les sujets âgés ne peut être formellement démontré par une étude rétrospective.

2) Impact négatif

Dans notre étude, 58% des TEP réalisées avaient un impact négatif.

Lorsque qu'une TEP est prescrite chez un patient présentant un syndrome inflammatoire sans étiologie retrouvée et sans contexte infectieux récent, et que cette TEP est négative, grâce à la très bonne valeur prédictive négative de la TEP le clinicien peut raisonnablement arrêter les investigations complémentaires et effectuer une simple surveillance, et c'est là que l'impact négatif de la TEP prend tout son sens.

Mais dans notre étude de nombreuses TEP étaient prescrites en raison d'un syndrome inflammatoire persistant au décours d'une infection documentée et antibiotisée (plus de 80% des patients inclus dans notre étude ont reçu des antibiotiques le mois précédent la TEP) et parmi celles-ci beaucoup étaient des examens de "bonne santé" avant la sortie d'hospitalisation du patient. Dans ces situations pour ce qui est de l'impact négatif, la TEP ne semble pas faire beaucoup mieux que la CRP : lorsque la CRP a bien diminué au décours de l'infection et qu'elle est basse au moment de la TEP c'est un signe de guérison et la TEP sera souvent négative. L'impact négatif est ainsi corrélé de façon très significative à la CRP au moment de la TEP et à la décroissance de la CRP (ratio CRP_{TEP}/CRP_{max}). La TEP a un impact négatif dans près de 90% des cas si la CRP_{TEP} est inférieure à 31. Evidemment la TEP peut rendre service au clinicien en permettant d'écarter formellement certaines suspicions diagnostiques mais lorsque l'on compare le coût d'un dosage biologique de la CRP (environ 13 euros) au coût d'une TEP au 18F-FDG (plus de 550 euros) on peut s'interroger sur l'impact médico-économique de certaines prescriptions.

3) TEP = CRP 3D

Ce qui ressort de notre étude c'est que lors du bilan de syndromes infectieux ou inflammatoires, les résultats de la TEP étaient intimement liés au taux de CRP au moment de la TEP. Lorsqu'une pathologie infectieuse ou inflammatoire est évolutive, la CRP est élevée et la TEP est positive et généralement contributive; c'est le contraire au moment de la résolution des symptômes. On pourrait donc dire que la TEP permet d'imager la CRP en 3 dimensions.

4) TEP dans le bilan de syndromes infectieux et inflammatoires du sujet âgé

La TEP est un examen parfaitement adapté pour le bilan étiologique des syndromes inflammatoires et infectieux des sujets âgés. Il s'agit d'un examen très sensible avec une bonne VPN qui détecte pratiquement tous les foyers infectieux, inflammatoires et néoplasiques [71].

a) Examen de débrouillage en l'absence d'orientation clinique

Un avantage majeur de la TEP au ^{18}F -FDG est qu'elle permet d'explorer le corps entier à la recherche de foyers infectieux, inflammatoires ou tumoraux. Les examens d'imagerie conventionnelle, notamment la radiographie, l'échographie, le scanner et l'IRM, sont au contraire des examens ciblés, sur un organe ou une partie du corps généralement prescrits en fonction de l'orientation clinique. Evidemment si un patient présente une fièvre ou un SI avec des signes fonctionnels digestifs évoquant une diverticulite par exemple, un scanner abdominal injecté sera prescrit en première intention. Mais lors de bilan de fièvre ou de SI, s'il n'existe aucune orientation diagnostique après un premier bilan minimal clinico-biologique incluant également un ECBU et une radiographie de thorax, la TEP sera extrêmement bien adaptée comme examen de débrouillage.

b) Absence d'injection de produits de contrastes iodés

Un autre avantage majeur de la TEP au ^{18}F -FDG comparativement au TDM injecté, outre l'accès aux informations métaboliques, est l'absence d'injection de produit de contraste iodé.

La néphropathie induite par l'injection de produits de contraste iodés (NPCI) est une complication grave des procédures diagnostiques et thérapeutiques nécessitant une

injection de produits de contraste iodé (PCI). Elle est la 3e cause d'insuffisance rénale aiguë (IRA) nosocomiale et compte pour 10 % de l'ensemble des IRA acquises au cours d'une hospitalisation [72]. La NPCI est définie par une augmentation de créatinine plasmatique de plus de 25 % 48 à 72 heures après l'injection de PCI. Le mécanisme est une nécrose tubulaire aiguë [73]. Les facteurs de risque de NPCI sont : l'existence d'une insuffisance rénale chronique, le diabète, l'hypertension artérielle, l'âge avancé, l'insuffisance cardiaque et l'hypovolémie [74]. On peut donc facilement imaginer qu'il s'agit d'une complication fréquente chez le sujet âgé, d'autant plus s'il est en sepsis.

Les conséquences de la NPCI sont une augmentation de la morbi-mortalité, avec une durée d'hospitalisation prolongée, une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique et de dialyse et une majoration du risque de décès.[74] De plus, la NPCI a des conséquences économiques majeures par le surcoût des morbidités qu'elle engendre. Il existe d'autres effets indésirables à l'injection de PCI, les plus fréquents étant les allergies.

Un avantage majeur de la TEP au ^{18}F -FDG est l'absence de contre-indications et de complications au décours de l'injection du ^{18}F -FDG.

c) Exposition aux rayonnements faible

L'examen TEP/TDM au ^{18}F -FDG est un examen irradiant, de par l'utilisation du traceur radioactif le ^{18}F -FDG (qui a une demi-vie faible, inférieure à 2h et sera donc naturellement éliminé en quelques heures), et de par l'acquisition du TDM.

La dose de rayonnements ionisants délivrée à l'occasion de cet examen est environ une dizaine de millisieverts (mSv) [75] c'est à dire du niveau des faibles doses, et correspond, comme les examens de radiologie, à quelques années d'irradiation

naturelle en France (irradiation naturelle en moyenne: 2,4 mSv/an). A ce faible niveau d'exposition, aucun effet délétère sur la santé n'a jamais été démontré.

d) Impact médico-économique

Dans les bilans de fièvre ou de SI inexplicés, grâce à son efficacité diagnostique, la TEP pourrait permettre de parvenir plus rapidement au diagnostic, d'éviter des procédures invasives inutiles, de réduire les durées d'hospitalisation et donc de diminuer les coûts totaux. Si bien que malgré qu'il s'agisse d'un examen onéreux, l'utilisation systématique de la TEP dans les bilans de fièvre et de SI inexplicés pourrait également être bénéfique d'un point de vue médico-économique. Malheureusement, le design de notre étude, rétrospectif, ne nous a pas permis d'étudier ce point.

2 études rétrospectives précédemment réalisées ont tenté de démontrer l'intérêt médico-économique de la réalisation d'une TEP dans le bilan de fièvre ou SI d'origine indéterminée [43,44], mais chacune d'entre elles comportait de nombreux biais. Becerra Nakayo [43] ont étudié 20 patients ayant bénéficié d'une TEP dans le bilan d'une fièvre d'origine indéterminée, ils ont calculé le coût moyen de l'hospitalisation et des examens diagnostiques précédents la TEP et mesuré combien aurait été économisé si la TEP avait été réalisée plus tôt dans la prise en charge. De leur côté, Balink et al. [44] ont comparé de 2 cohortes de 46 patients appariés, pris en charge pour SI inexplicé, avec 2 stratégies diagnostiques différentes: avec ou sans TEP; mais la cohorte témoin (groupe sans TEP) était tirée d'une étude rétrospective réalisée dix ans plus tôt.

Ainsi l'intérêt médico-économique de la réalisation d'une TEP dans les bilans de fièvre et SI inexplicés reste à démontrer par une étude prospective.

VI) ETUDE PROSPECTIVE ULTERIEURE

Les patients âgés qui bénéficient actuellement d'une TEP au CHRU de Lille dans un contexte infectieux ou inflammatoire ne sont pas forcément ceux qui à notre sens peuvent en tirer le plus grand bénéfice.

Nous souhaitons toujours réaliser une étude prospective randomisée en incluant une population de sujets âgés différente de la population incluse dans cette étude rétrospective.

Ainsi, pour l'étude prospective, les critères d'inclusion seront:

Patient âgé de plus de 75 ans consultant aux urgences du CHRU de Lille :

- Présentant une fièvre (température supérieure à 38°C, objectivée au moins une fois) et/ou une élévation de la CRP (supérieure à 70mg/l)
- Sans point d'appel satisfaisant au décours des 6 premières heures de prise en charge qui incluent au minimum :
 - ♣ un examen clinique complet avec examen cardiopulmonaire, uro-digestif, cutané et ostéoarticulaire, et une réévaluation clinique
 - ♣ une radiographie de thorax.
 - ♣ la demande d'une bandelette urinaire (et son résultat si elle a pu être réalisée)
- Pour lequel une hospitalisation est envisagée au décours du passage à l'accueil médical des urgences en raison de l'état clinique du patient.
- Patient affilié à/ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

L'inclusion aura lieu, soit au service d'accueil des urgences, soit le jour de l'admission dans un service d'hospitalisation conventionnelle (court séjour).

Les patients seront randomisés en 2 groupes : soit réalisation précoce d'une TEP au ^{18}F -FDG dans les 48 premières heures de prise en charge, soit prise en charge diagnostique habituelle.

Le critère de jugement principal sera la durée d'hospitalisation.

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- la mortalité au cours de l'hospitalisation
- la mortalité dans les 30 jours suivant la sortie d'hospitalisation
- la ré-hospitalisation dans les 30 jours suivant la sortie d'hospitalisation
- médico-économique (coût du séjour hospitalier, des examens diagnostiques, des traitements médicamenteux et des ré-hospitalisations éventuelles)
- mode de sortie (domicile/SSR/institutionnalisation)

Dans cette étude le délai entre la demande de la TEP et la réalisation de la TEP sera à peu près identique pour tous les patients avec des créneaux de TEP en urgence dédiés. Nous pourrions étudier l'impact clinique et médico-économique de la TEP lorsqu'elle est réalisée de façon précoce dans la prise en charge de pathologie infectieuse ou inflammatoire.

F. CONCLUSION

La TEP permet un diagnostic performant et robuste de la plupart des causes de syndrome inflammatoire du sujet âgé en pratique courante (93%), sans aucune toxicité néphrologique ni effet secondaire; pour peu que le syndrome inflammatoire soit significatif (CRP supérieure 70 ou supérieure à 30 mais de décroissance limitée) et que l'imagerie soit réalisée le plus précocement possible, avant que le traitement probabiliste ne puisse décapiter le syndrome inflammatoire ou que le retentissement de la maladie n'entraîne une issue défavorable.

Cette étude apporte des éléments en faveur d'une stratégie d'utilisation précoce de la TEP au ^{18}F -FDG comme examen d'orientation chez le sujet âgé présentant un syndrome inflammatoire sévère. Une étude prospective devrait permettre de surmonter les limites méthodologiques pour démontrer l'impact sur la prise en charge, la durée d'hospitalisation et éventuellement sur la survie ainsi que le retentissement médico-économique de cette "top-down approach".

G. REFERENCES

- [1] Pyramides des âges–Bilan démographique 2016 | Insee n.d.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926>
- [2] Les personnes âgées - Les personnes âgées | Insee n.d.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1371789>
- [3] RINGA V., HENRARD J.C. Age et santé : des pathologies exemplaires liées au vieillissement. *Actual Doss En Santé Publique* 1997;n° 21:XVI–XXV.
- [4] Chassagne P, Bentot-Levasseur C, Druesne L, Bercoff E, Doucet J. Pathologie pulmonaire infectieuse du sujet âgé vivant en institution : prévention. *Rev Mal Respir* 2004;21:92–8.
- [5] Chami K, Gavazzi G, Piette F, de Wazières B, Lejeune B, Rothan-Tondeur M. COL5-05 Enquête PRIAM : prévalence nationale des infections en Établissements d’Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD). *Médecine Mal Infect* 2009;39:S9.
- [6] Fraser A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, et al. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med* 2006;119:970–6.
- [7] Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, et al. Pneumonia: still the old man’s friend? *Arch Intern Med* 2003;163:317–23.
- [8] Yoshikawa TT. Perspective: aging and infectious diseases: past, present, and future. *J Infect Dis* 1997;176:1053–7.
- [9] Jarrett PG, Rockwood K, Carver D, Stolee P, Cosway S. Illness presentation in elderly patients. *Arch Intern Med* 1995;155:1060–4.
- [10] Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;31:148–51.
- [11] Limpawattana P, Phungoen P, Mitsungnorn T, Laosuangkoon W, Tansangworn N. Atypical presentations of older adults at the emergency department and associated factors. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;62:97–102.
- [12] González Del Castillo J, Escobar-Curbelo L, Martínez-Ortíz de Zárate M, Llopis-Roca F, García-Lamberechts J, Moreno-Cuervo Á, et al. GYM score: 30-day mortality predictive model in elderly patients attended in the emergency department with infection. *Eur J Emerg Med* 2017;24:183–8.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580–637.
- [14] Durant R, Blain H, Jeandel C. Syndrome inflammatoire chez la personne âgée. *EMC - Médecine* 2005;2:284–90.
- [15] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
- [16] Smith KY, Bradley SF, Kauffman CA. Fever of unknown origin in the elderly: lymphoma presenting as vertebral compression fractures. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:88–92.
- [17] Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. *Semin Nucl Med* 2002;32:47–59.
- [18] Vaidyanathan S, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation--current and emerging clinical applications. *Clin Radiol* 2015;70:787–800.
- [19] Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013;54:647–58.
- [20] Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1–30.

- [21] Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35–51.
- [22] Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med* 2015;15:280–4.
- [23] Kouijzer IJE, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. FDG-PET in fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2013;43:333–9.
- [24] Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2008;49:1980–5.
- [25] Balink H, Collins J, Bruyn GA, Bruyn G, Gemmel F. F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2009;34:862–8.
- [26] Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilia J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of (18)F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory syndrome: a single centre analysis experience. *Int J Clin Pract* 2010;64:55–60.
- [27] Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *Eur J Radiol* 2010;73:518–25.
- [28] Kei PL, Kok TY, Padhy AK, Ng DC, Goh AS. [18F] FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin: a local experience. *Nucl Med Commun* 2010;31:788–92.
- [29] Sheng J-F, Sheng Z-K, Shen X-M, Bi S, Li J-J, Sheng G-P, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2011;22:112–6.
- [30] Pelosi E, Skanjeti A, Penna D, Arena V. Role of integrated PET/CT with [¹⁸F]-FDG in the management of patients with fever of unknown origin: a single-centre experience. *Radiol Med* 2011;116:809–20.
- [31] Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis* 2012;44:18–23.
- [32] Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. 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;31:1727–33.
- [33] Kim YJ, Kim SI, Hong K-W, Kang MW. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Intern Med J* 2012;42:834–7.
- [34] 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;31:320–7.
- [35] 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.
- [36] Buch-Olsen KM, Andersen RV, Hess S, Braad P-E, Schifter S. 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin: clinical value. *Nucl Med Commun* 2014;35:955–60.
- [37] 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;30:204–12.
- [38] Gafter-Gvili A, Raibman S, Grossman A, Avni T, Paul M, Leibovici L, et al. [18F]FDG-PET/CT for the diagnosis of patients with fever of unknown origin. *QJM* 2015;108:289–98.
- [39] Hung B-T, Wang P-W, Su Y-J, Huang W-C, Chang Y-H, Huang S-H, et al. The efficacy of 18F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis* 2017;62:10–7.
- [40] Pereira AMV, Husmann L, Sah B-R, Battegay E, Franzen D. Determinants of diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2016;37:57–65.

- [41] 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;77:70–7.
- [42] Kluge S, Braune S, Nierhaus A, Wichmann D, Derlin T, Mester J, et al. Diagnostic value of positron emission tomography combined with computed tomography for evaluating patients with septic shock of unknown origin. *J Crit Care* 2012;27:316.e1-7.
- [43] Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, et al. Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol* 2012;31:178–86.
- [44] Balink H, Tan SS, Veeger NJGM, Holleman F, van Eck-Smit BLF, Bennink RJ, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin: a cost-effectiveness pilot-study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1408–13.
- [45] Meller J, Sahlmann C-O, Scheel AK. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007;48:35–45.
- [46] Alfandari S, Cabaret P, Nguyen S, Descamps D, Vachée A, Cattoen C, et al. Evaluating the management of 493 patients presenting with bacteremia in 23 northern French hospitals. *Med Mal Infect* 2016;46:194–9.
- [47] Vos FJ, Bleeker-rovers CP, Sturm PD, Krabbe PFM, Dijk APJV, Cuijpers MLH, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of metastatic infection in gram-positive bacteremia. *J Nucl Med* 2010;51:1234-40
- [48] Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi J-L, Latremouille C, Maunoury C, et al. Whole body [(18) F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:836–44.
- [49] Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463–73.
- [50] Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002;288:75–81.
- [51] Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;369:785.
- [52] Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633–8.
- [53] Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods M-C. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007;154:923–8.
- [54] Vieira MLC, Grinberg M, Pomerantzeff PMA, Andrade JL, Mansur AJ. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart Br Card Soc* 2004;90:1020–4.
- [55] Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2023–9.
- [56] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:3075–128.
- [57] Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: present role and future possibilities. *Semin Nucl Med* 2009;39:36–51.
- [58] Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM, Oyen WJG. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009;39:81–7.

- [59] Meller J, Sahlmann CO, Gürocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: the importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:51–63.
- [60] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, Dofferhoff ASM, de Geus-Oei L-F, Rijnders AJ, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694–703.
- [61] Lang P-O, Heitz D, Hédelin G, Dramé M, Jovenin N, Ankri J, et al. Early markers of prolonged hospital stays in older people: a prospective, multicenter study of 908 inpatients in French acute hospitals. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1031–9.
- [62] Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Wanten GJA, van der Meer JWM, Corstens FHM, Kullberg B-J, et al. 18F-FDG PET in detecting metastatic infectious disease. *J Nucl Med* 2005;46:2014–9.
- [63] Vos FJ, Kullberg BJ, Sturm PD, Krabbe PFM, van Dijk APJ, Wanten GJA, et al. Metastatic infectious disease and clinical outcome in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus* species bacteremia. *Medicine* 2012;91:86–94.
- [64] Tseng J-R, Chen K-Y, Lee M-H, Huang C-T, Wen Y-H, Yen T-C. Potential usefulness of FDG PET/CT in patients with sepsis of unknown origin. *PloS One* 2013;8:e66132.
- [65] Okuyucu K, Alagoz E, Demirbas S, Ince S, Karakas A, Karacalioglu O, et al. Evaluation of predictor variables of diagnostic [18F] FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2015 ([Epub ahead of print] PMID: 26554525).
- [66] Balink H, Bennink RJ, Veeger NJGM, van Eck-Smit BLF, Verberne HJ. Diagnostic utility of (18)F-FDG PET/CT in inflammation of unknown origin. *Clin Nucl Med* 2014;39:419–25.
- [67] Balink H, Veeger NJGM, Bennink RJ, Slart RHJA, Holleman F, van Eck-Smit BLF, et al. The predictive value of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate for 18F-FDG PET/CT outcome in patients with fever and inflammation of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2015;36:604–9.
- [68] Huber KR, Mostafaie N, Stangl G, Worofka B, Kittl E, Hofmann J, et al. Clinical chemistry reference values for 75-year-old apparently healthy persons. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1355–60.
- [69] Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121:219–25.
- [70] Tamburello A, Treglia G, Albano D, Bertagna F, Giovanella L. Prevalence and clinical significance of focal incidental 18F-FDG uptake in different organs: an evidence-based summary. *Clin Transl Imaging* 2017;5:525–32.
- [71] Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, Oyen WJG. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2018;48:100–7.
- [72] Deek H, Newton P, Sheerin N, Nouredine S, Davidson PM. Contrast media induced nephropathy: a literature review of the available evidence and recommendations for practice. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses* 2014;27:166–71.
- [73] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930–6.
- [74] Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006;295:2765–79.
- [75] Willowson KP, Bailey EA, Bailey DL. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. *Australas Phys Eng Sci Med* 2012;35:49–53.

AUTEUR : Nom : Jaillard-Dubois

Prénom : Alice

Date de Soutenance : 28 juin 2018

Titre de la Thèse : Impact de la TEP au [¹⁸F]-FDG dans la prise en charge des syndromes infectieux et inflammatoires chez les sujets âgés

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine nucléaire / Gériatrie / Médecine interne

DES + spécialité : Médecine nucléaire

Mots-clés : TEP au ¹⁸F-FDG, Gériatrie, Fièvre d'origine indéterminée, Syndrome inflammatoire d'origine indéterminée, Bactériémie, Endocardite

Résumé : Contexte : Chez les sujets âgés, les pathologies infectieuses et inflammatoires sont fréquentes et de diagnostic parfois difficile; la TEP au ¹⁸F-FDG est de plus en plus utilisée dans le bilan paraclinique de ces pathologies. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la TEP sur la prise en charge des pathologies infectieuses et inflammatoires du sujet âgé, et de rechercher les facteurs associés à l'impact de la TEP.

Méthode : Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des patients de plus de 75 ans ayant bénéficié d'une TEP au ¹⁸F-FDG pour un motif infectieux ou inflammatoire de décembre 2015 à juin 2017 au CHRU de Lille. Des données cliniques et paracliniques ont été recueillies. Dans chaque situation nous avons évalué si la TEP avait un impact positif (induisait une modification thérapeutique) ou un impact négatif (permettait d'écarter un diagnostic). Puis, nous avons recherché les facteurs associés à l'impact positif et à l'impact négatif de la TEP.

Résultats: 83 patients, d'âge moyen 84,8 +/- 5,8 ans ont été inclus. La TEP avait un impact positif dans 25% des cas et un impact négatif dans 58% des cas. Le diagnostic évoqué à l'issue de la TEP était concordant avec le diagnostic final à la sortie de l'hospitalisation dans 93% des cas. La TEP a permis le diagnostic de 12 pathologies infectieuses, 5 pathologies inflammatoires et 4 cancers. 16 TEP n'avaient ni impact positif ni impact négatif : parmi celles-ci, 10 TEP retrouvaient une infection active mais qui avait déjà été diagnostiquée auparavant. Il y avait 2 faux positifs et 4 faux négatifs de la TEP. Les facteurs associés à l'impact positif de la TEP étaient la CRP au moment de la TEP (CRP_{TEP}) ($p=0,000003$), la ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} ($p=0,000002$), l'antibiothérapie le mois précédent la TEP ($p=0,0004$) et le délai entre le début d'hospitalisation et la TEP ($p=0,003$). Les facteurs associés à l'impact négatif étaient la CRP_{max} ($p=0,009$), la CRP_{TEP} ($p=0,00000002$), le ratio CRP_{TEP}/CRP_{max} ($p=0,000001$) et le délai entre le début d'hospitalisation et la TEP ($p=0,03$).

Conclusion: La TEP permet un diagnostic performant de la plupart des causes de syndrome inflammatoire du sujet âgé en pratique courante, pour peu que le syndrome inflammatoire soit significatif au moment de la TEP et que la pathologie ne soit pas décapitée par un traitement probabiliste.

Composition du Jury : Président : Professeur Damien Huglo

Assesseurs :

Professeur Franck Semah

Professeur François Puisieux

Docteur Cédric Gaxatte

Docteur Grégory Petyt