



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
de docteur en MÉDECINE

**Apport de la TEP au [18F]FDG dans l'évaluation de la réponse
thérapeutique des otites nécrosantes externes**

Présentée et soutenue publiquement le 02/10/2024 à 18h
au Pôle Formation
par **Lucie LECOLIER**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Asseseurs :

Madame le Docteur Philippine TOULEMONDE

Madame le Docteur Pauline THILL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Gauthier DELABY

AVERTISSEMENT

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

GLOSSAIRE :

[18F]FDG	2-désoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose
[99mTc]Tc-HMPAO	Hexaméthylpropylène amine oxime couplé au technétium 99m
AUC	Area under curve
CAE	Conduit auditif externe
CRP	Protéine C réactive
OMBC	Ostéomyélite de la base du crâne
ONE	Otite nécrosante externe
OSEM	Ordered subsets expectation maximization
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
PICC-line	peripherally inserted central catheter
ROC	Receiver operating characteristics
ROI	Region of interest
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SUV	Standardized Uptake Value
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TLG	Glycolyse lésionnelle totale
VMT	Volume métabolique total

TABLE DES MATIERES :

Résumé.....	6
I. Introduction	7
Aspect clinique et thérapeutique des ONE	7
Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge des ONE.....	9
Objectifs.....	11
II. Matériel et méthode	11
Population.....	11
Réalisation des examens TEP.....	12
Interprétation des images TEP	13
Analyse statistique.....	15
III. Résultats.....	16
Population.....	16
Biologie.....	16
Bactériologie.....	18
Antibiothérapie.....	18
TEP initiale	20
Réévaluation TEP et clinique.....	20
• Caractéristiques et évolution des quatorze patients en réponse complète à la TEP	21
• Caractéristiques et évolution des dix-huit patients en réponse partielle à la TEP ..	21
• Caractéristiques et évolution des cinq patients stables à la TEP	23
• Caractéristiques et évolution des trois patients en progression à la TEP	25
Profil des récurrences.....	28
• Bactériologie et antibiothérapie	28
• Quantification sur la TEP initiale.....	28
• Performances diagnostiques de la TEP de réévaluation	30
IV. Discussion.....	33
V. Conclusion	40
VI. Références	41

Résumé

Objectif :

La durée du traitement par antibiotiques des otites nécrosantes externes (ONE) et leurs critères d'arrêts sont aujourd'hui non codifiés. L'objectif de notre étude est d'évaluer les performances de la TEP au [18F]FDG pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des ONE et de rechercher des critères d'interprétation pour faciliter la prise de décision clinique.

Méthode :

Nous avons inclus rétrospectivement les patients pris en charge pour une ONE entre 2016 et 2024, ayant bénéficié d'une TEP au bilan initial puis 4 à 9 semaines après le début de l'antibiothérapie. Les données cliniques initiales et à la réévaluation ont été recueillies. Les images TEP ont été analysées visuellement et quantitativement avec recueil du SUVmax, TLG et VMT. Un score d'étendue pondéré par l'intensité de chaque région anatomique a été calculé.

Résultats :

Trente-neuf patients et 40 oreilles ont été inclus. Trente-deux (86%) prélèvements isolaient du *Pseudomonas aeruginosa*, dont 4 (12,5%) étaient résistants à la CIPROFLOXACINE ou au CEFEPIME. Vingt-neuf (72,5%) patients ont été traités par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE, avec une durée médiane de 6,9 semaines. Sur la TEP de réévaluation, 15 (27,5%) patients étaient visuellement en réponse complète, 17 (42,5%) en réponse partielle, 5 (12,5%) en stabilité et 3 (7,5%) en progression. La sensibilité et spécificité de l'analyse visuelle (intensité de fixation inférieure ou égale au métabolisme hépatique) pour le diagnostic de guérison étaient de 43% et 100% respectivement. Le paramètre le plus performant pour prédire la récurrence était le Δ étendue, avec une sensibilité et spécificité de 80% et 97,1% respectivement en utilisant un seuil de -4,3%, suivi du Δ TLG avec une sensibilité et spécificité de 80% et 94,3% respectivement en utilisant un seuil de -37,4%.

Conclusion :

La TEP est performante pour évaluer la réponse thérapeutique des ONE, avec une excellente spécificité mais une faible sensibilité de l'analyse visuelle. Un complément par analyse quantitative est utile pour départager les réponses partielles satisfaisantes ou insuffisantes.

Mots clés : TEP ; FDG ; Otite nécrosante externe ; Antibiothérapie.

I. Introduction

Aspect clinique et thérapeutique des ONE

L'otite nécrosante externe (ONE), également nommée otite maligne externe, est une infection invasive rare et sévère ayant pour point de départ le conduit auditif externe (CAE). Elle s'étend ensuite aux tissus mous et os de la base du crâne via les fissures de Santorini (qui sont des fissures naturelles dans le plancher du CAE), évoluant en une véritable ostéomyélite de la base du crâne (OMBC) (1–5). Elle concerne majoritairement des hommes, âgés, diabétiques ou immunodéprimés. Elle est causée dans la majorité des cas par le *Pseudomonas aeruginosa* (50 à 90% selon les séries), bacille à gram négatif saprophyte et opportuniste, mais habituellement non commensale du CAE. Le caractère virulent du *Pseudomonas aeruginosa* résulte notamment de la formation d'un biofilm, mais également de la production de toxines et enzymes responsables d'une nécrose des tissus et d'une inactivation du système immunitaire local. Le *Pseudomonas aeruginosa* est capable de développer de multiples résistances aux antibiotiques par divers mécanismes, tels que la modification de cibles moléculaires, l'efflux des médicaments et la production d'enzymes inactivatrices (6–8). D'autres germes bactériens ou fongiques peuvent être responsables, notamment le *Staphylococcus aureus*, ou l'*Aspergillus fumigatus* ou *flavus* (1).

La présentation clinique est très variée, associant principalement une otalgie sévère, insomnante et nécessitant souvent des antalgiques de palier II voire III, une otorrhée volontiers purulente, une hypoacousie, et parfois une altération de l'état général. Les signes infectieux généraux telle que l'hyperthermie sont rares et le syndrome inflammatoire biologique est inconstant (1). Un déficit des nerfs crâniens homolatéraux est régulièrement retrouvé, en partie via la sécrétion de neurotoxines par le *Pseudomonas aeruginosa*. Le

nerf facial est le plus fréquemment atteint par infiltration du foramen stylomastoïdien, responsable d'une paralysie faciale périphérique. Les autres nerfs crâniens peuvent également être touchés, notamment les nerfs mixtes (IX, X, XI) par atteinte du foramen jugulaire (se traduisant par une dysphagie, une dysphonie ou une paralysie du muscle trapèze) ou le nerf hypoglosse (XII) au niveau du foramen hypoglosse (se traduisant par une paralysie de l'hémilangue). L'otoscopie retrouve un conduit inflammatoire, parfois sténosé, fréquemment associé à la présence de tissu de granulation ou de polype dans le plancher du CAE (au niveau des fissures de santorini), très spécifique d'ONE (4,9). En plus de l'aspect clinique, le caractère réfractaire aux traitements classiques est un argument majeur devant remettre en question le diagnostic d'otite externe simple. La prise en charge est fréquemment retardée par la prescription d'antibiothérapies en médecine de ville, dont le spectre est souvent inactif sur le *Pseudomonas aeruginosa* (par exemple l'association Amoxicilline - Acide clavulanique). L'identification d'un agent infectieux doit être la priorité dès la suspicion clinique, avant introduction d'une antibiothérapie. Les prélèvements superficiels du conduit auditif externe sont réalisés en première intention par écouvillonnage d'une otorrhée ou prélèvement d'un polype / tissu de granulation. En cas de prélèvement superficiel non contributif, des biopsies profondes sous anesthésie générale doivent être réalisées avec des prélèvements multiples ciblés, généralement par antro-mastoïdectomie.

L'imagerie a également un rôle majeur au diagnostic (10). La tomodensitométrie est l'examen de première ligne, permettant de mettre en évidence la lyse osseuse caractéristique de l'otite maligne externe, n'apparaissant cependant qu'après une déminéralisation de 30 à 50% de l'os trabéculaire, soit à environ 2 semaines du début de l'infection (11). L'IRM est complémentaire, permettant une meilleure évaluation des tissus

mous ainsi que la recherche de complications intracrâniennes (méningite, empyème, thrombophlébite...).

Le traitement repose sur une bi-antibiothérapie prolongée à bonne pénétration osseuse, d'abord probabiliste ciblant le *Pseudomonas aeruginosa* (en général Céphalosporine de 3ème génération et Quinolone : CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE), secondairement adaptée à l'antibiogramme. La durée d'antibiothérapie est généralement d'au moins 6 semaines mais reste non codifiée (12,13). L'évaluation de la réponse thérapeutique chez les patients atteints d'otite nécrosante externe pose un défi significatif. Le diagnostic de guérison repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Cependant à l'heure actuelle aucun critère n'est réellement validé pour affirmer la guérison. La régression des signes cliniques et l'amélioration de l'aspect otoscopique sont des critères majeurs (les paralysies nerveuses peuvent cependant ne pas récupérer). Le scanner et l'IRM présentent comme limite commune une persistance prolongée des anomalies après guérison, limitant leur utilisation pour évaluer la réponse au traitement (10,14,15).

Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge des ONE

Dès les années 1980, les examens de médecine nucléaire ont montré leur intérêt dans la prise en charge des otites nécrosantes externes. La scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au technétium 99m, témoin de l'activité ostéoblastique, a été traditionnellement utilisée pour le diagnostic précoce d'ostéite (16–19). La scintigraphie au citrate de Gallium 67, se liant aux protéines plasmatiques avec une affinité pour les sites inflammatoires, a été une imagerie de choix pour le suivi thérapeutique (20,21). Cependant

ces modalités présentent des limites en termes de spécificité et de résolution spatiale (22,23) et sont désormais délaissées au profit d'examens de meilleure qualité.

La scintigraphie aux leucocytes marqués est l'examen de médecine nucléaire dédié à la recherche de foyer infectieux. Le marquage se fait à l'oxinate d'Indium 111 ou à l'hexamethylpropylène amine oxime couplé au technétium 99m ($[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$). Dans l'étude des ONE, la littérature est maigre, sur des études rétrospectives de faible effectif, mais retrouve une bonne sensibilité au diagnostic et du potentiel dans l'évaluation de la réponse thérapeutique (24–28). Elle est cependant en pratique limitée par une résolution spatiale modeste, une préparation longue du radiotraceur, une réalisation sur deux jours et reste d'accès restreint pour la plupart des centres de médecine nucléaire.

Plus récemment, la TEP au 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) a émergé comme une technique potentiellement supérieure, offrant une meilleure résolution spatiale, un protocole plus court et une accessibilité à la majorité des centres de médecine nucléaire. D'abord principalement utilisée pour les pathologies néoplasiques, le $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, analogue du glucose reflétant le métabolisme glycolytique, a rapidement montré son intérêt et sa sensibilité élevée pour le diagnostic d'infections actives (29). Quelques études ont montré des performances diagnostiques satisfaisantes de l'examen pour le diagnostic d'ONE (11,23). Kulkarni et al. en 2020 retrouvaient dans une étude rétrospective de 77 patients une sensibilité de 97% et une spécificité de 93% pour le diagnostic d'ONE (30). L'intérêt de la TEP pour l'évaluation de la réponse thérapeutique a également émergé à travers quelques études de petits effectifs, avec des résultats encourageants (26,30,31). Kulkarni et al. montraient que la TEP identifiait correctement la progression ou

l'amélioration chez 100% des 23 patients (30). Vion et al. retrouvaient dans une étude rétrospective de 11 patients en 2019 une sensibilité et spécificité de 43% et 100% respectivement pour le diagnostic de guérison pour la TEP au [18F]FDG et de 86% et 75% respectivement pour la scintigraphie aux leucocytes marqués (26).

Objectifs

L'objectif de cette thèse est d'approfondir l'évaluation des performances de la TEP au [18F]FDG en comparaison avec la clinique pour apprécier la réponse thérapeutique sous antibiothérapie des otites nécrosantes externes, et de repérer des paramètres d'interprétation permettant de guider au mieux la prise de décision des praticiens dans la gestion de l'antibiothérapie.

II. Matériel et méthode

Population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique dans laquelle nous avons inclus les patients avec un diagnostic d'otite nécrosante externe posé entre 2016 et 2024, qui ont bénéficié d'une TEP au [18F]FDG au bilan initial puis 4 à 9 semaines après le début de l'antibiothérapie. L'étude est en accord avec la méthodologie de référence MR-004 sur le traitement de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine, et un avis favorable a été rendu par l'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure.

Le suivi clinique comprenait au minimum un examen clinique à proximité de la TEP de réévaluation, puis un suivi d'au moins 3 mois pour s'assurer de l'absence de récurrence.

précoce. Les données cliniques et du suivi ont été collectées dans le dossier patient du Centre Hospitalier Universitaire de Lille à partir des comptes rendus de passage aux urgences, de consultations, compte rendus opératoires et observations médicales. Lorsque les données n'étaient pas disponibles, les médecins responsables du suivi du patient ont été contactés.

Au bilan initial, les paramètres suivants ont été recueillis : âge à l'initiation du traitement, sexe, antécédent de diabète ou toute autre étiologie d'immunosuppression, symptômes cliniques (altération de l'état général, otorrhée, otalgie, céphalée, hypoacousie, paralysies des nerfs crâniens) et paramètres biologiques (CRP, taux de leucocytes sanguins, β -D Glucanes, Galactomannanes et hémoglobine glyquée). Le type de prélèvement bactériologique (superficiel / profond) et le résultat des analyses bactériologiques ont été recueillies ainsi que la date de début, de fin et le schéma d'antibiothérapie.

A la réévaluation, les symptômes cliniques étaient classés en 4 groupes : amélioration complète, amélioration partielle, stabilité et aggravation. La réponse complète clinique était définie comme une cicatrisation complète du conduit auditif externe à l'otoscopie et une résolution des symptômes cliniques autres que la paralysie faciale. Après cette réévaluation clinique, la décision d'arrêt, de poursuite ou de changement de l'antibiothérapie était recueillie.

Réalisation des examens TEP

Les TEP au [18F]FDG ont été réalisées sur un parc varié de machines, représentées en grande majorité par des Biograph mCT pour 66 examens (Siemens Medical Solutions®),

mais également des Discovery (General Electrics Healthcare®), Biograph Vision (Siemens Medical Solutions®) et Gemini (Philips healthcare®). Les patients ont respecté un jeûne de 6h avant l'injection intraveineuse d'une activité de 3 à 4 MBq/kg de [18F]FDG. Une acquisition couplée à un scanner faible dose du vertex jusqu'à mi-cuisse a été réalisée 60 min après administration du traceur, sans injection de produit de contraste iodé. Les images TEP ont été reconstruites avec un algorithme de reconstruction itérative de type OSEM (ordered subsets expectation maximization), en utilisant les images scanographiques pour la correction d'atténuation.

Interprétation des images TEP

Le traitement des images a été réalisé sur une même console Syngo.Via® de Siemens®. Au total, 80 TEP ont été analysées en aveugle des données cliniques, avec une double lecture (Lécolier Lucie et Delaby Gauthier). Au bilan initial et à la réévaluation, les images ont d'abord été analysées visuellement. Une analyse par région anatomique a été effectuée, avec un total de 12 espaces : le conduit auditif externe, l'oreille moyenne, l'oreille interne, l'articulation temporo mandibulaire, la mastoïde, l'apex pétreux, l'espace carotidien, l'espace parapharyngé, l'espace rétropharyngé, l'espace cervical profond, le clivus, et l'espace intracrânien. Une région était considérée positive devant toute fixation anormale quelle que soit son intensité. Ont été exclus les hypermétabolismes liés à l'inflammation résiduelle d'une biopsie profonde récente.

Pour chaque espace, un score d'intensité de fixation à 5 points a été établi :

- ❖ 0 : Absence d'hypermétabolisme ou symétrie par rapport à la région controlatérale.
- ❖ 1 : SUVmax inférieur au SUVmax vasculaire, défini dans l'aorte descendante.

- ❖ 2 : SUVmax compris entre le SUVmax vasculaire et le SUVmax hépatique, défini au centre du lobe droit.
- ❖ 3 : SUVmax supérieur ou égal au SUVmax hépatique.
- ❖ 4 : SUVmax supérieur au double du SUVmax hépatique.

Un score pondérant l'intensité et l'étendue a été créé, calculé en pourcentage, correspondant à la somme des scores d'intensité de fixation de chaque espace divisé par 48 (nombre total d'espaces à 12 ; score de 0 à 4). Les ONE ont été classées en atteinte superficielle lorsque l'hypermétabolisme était limité au CAE, à l'oreille moyenne et/ou la mastoïde, et en atteinte profonde lorsque l'hypermétabolisme s'étendait à au moins l'un des autres espaces (articulation temporo-mandibulaire, apex pétreux, espace carotidien, espace parapharyngé, espace rétropharyngé, espace cervical profond, clivus et/ou espace intracrânien).

Des paramètres de fixation semi quantitatifs ont ensuite été mesurés. Une ou plusieurs régions d'intérêt ont été tracées manuellement pour couvrir les régions hypermétaboliques. L'intensité maximale de fixation était mesurée par la Standardized Uptake Value (SUVmax), correspondant à la concentration d'activité in situ rapportée à la concentration d'activité attendue si le traceur était uniformément distribué dans le corps :

$$SUV \left(\frac{g}{ml} \right) = \frac{\text{Concentration d'activité dans le voxel} \left(\frac{Bq}{ml} \right)}{\frac{\text{Dose injectée (Bq)}}{\text{Poids (g)}}}$$

Le volume métabolique total (VMT) était défini comme la somme du volume de tous les voxels d'intensité supérieure à un seuil fixé à 4,0 g/ml dans la région d'intérêt. La glycolyse lésionnelle totale (TLG) était calculée en multipliant le VMT par le SUV moyen

dans la région d'intérêt. La variation des différents paramètres visuels et semi quantitatifs ont été évaluée entre la TEP initiale et de réévaluation :

$$\Delta \text{SUV}_{\text{max}} = 100 \times \frac{\text{SUV}_{\text{réév}} - \text{SUV}_{\text{ini}}}{\text{SUV}_{\text{ini}}}$$

$$\Delta \text{VMT} = 100 \times \frac{\text{VMT}_{\text{réév}} - \text{VMT}_{\text{ini}}}{\text{VMT}_{\text{ini}}}$$

$$\Delta \text{TLG} = 100 \times \frac{\text{TLG}_{\text{réév}} - \text{TLG}_{\text{ini}}}{\text{TLG}_{\text{ini}}}$$

$$\Delta \text{étendue} = 100 \times \frac{\% \text{étendue}_{\text{réév}} - \% \text{étendue}_{\text{ini}}}{\% \text{étendue}_{\text{ini}}}$$

Les ONE ont été classées en réponse complète, réponse partielle, stabilité et progression à la TEP selon l'appréciation visuelle de l'étendue et de l'intensité de fixation du métabolisme. La réponse complète est définie comme une intensité de fixation inférieure ou égale au SUV_{max} hépatique, la réponse partielle comme une diminution de l'intensité de fixation restant supérieure au SUV_{max} hépatique, la progression comme la majoration en étendue ou en intensité de l'hypermétabolisme et la stabilité comme l'absence de modification visuelle de l'hypermétabolisme.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du SPSS Software (IBM Corp. Released 2011, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Les données qualitatives ont été présentées en effectif et en pourcentage. La normalité des données quantitatives a été vérifiée par un test de Shapiro-Wilk. Les données quantitatives ont été exprimées par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution normale, et par la médiane et l'étendue en cas de distribution non normale. La comparaison de la distribution des deux groupes était réalisée par un test de Student en cas de distribution normale et par un test non-paramétrique de Mann-Whitney en cas de distribution non-normale. Une analyse de courbes ROC (receiver operating characteristics) a été réalisée pour évaluer les performances diagnostiques des paramètres semi-quantitatifs. L'indice de Youden maximal permettait de choisir le seuil optimal.

III. Résultats

Population

Trente-neuf patients ont été inclus. Un patient (2,5%) a présenté une récurrence controlatérale 4 années plus tard et a été considéré comme deux événements différents. Un autre (2,5%) avait une atteinte bilatérale. Quarante oreilles ont donc été étudiées. Trente-deux patients étaient des hommes (82,1%), avec un âge moyen de 76 +/- 9 ans (min : 52 à max : 91 ans). Vingt-neuf patients (74,4%) étaient diabétiques et 5 (12,8%) avaient une autre cause d'immunodépression (un sous immunosuppresseurs, 3 syndromes myélodysplasiques et 1 insuffisance rénale dialysée). Cliniquement, 38 patients (97,4%) présentaient une otalgie et/ou des céphalées, 34 (87,2%) avaient une otorrhée, 26 (66,7%) une hypoacousie et 11 (28,2%) une altération de l'état général. Neuf patients (23,1%) présentaient une paralysie faciale. Un patient (2,5%) présentait une paralysie du nerf vague associé à une paralysie faciale. Un autre (2,5%) présentait une paralysie oculomotrice (nerfs III, IV et VI) isolée.

Biologie

Vingt-six patients parmi les 34 données disponibles (76,4%) avaient une CRP augmentée (> 6 mg/l) avec une médiane à 26 mg/l (7 à 139). Neuf patients parmi les 34 données disponibles (26,5%) avaient une hyperleucocytose ($> 10\,000/\text{mm}^3$) avec une médiane à 12 800 / mm^3 (10 080 à 15 470). Dix patients diabétiques parmi les 22 données disponibles (45%) avaient un diabète déséquilibré (Hb glyquée $> 7,5\%$). Les galactomannanes ont été dosés chez 23 patients et étaient négatifs dans tous les cas. Les β D-1,3-glucanes ont été dosés chez 21 patients et étaient positifs dans 2 cas (109 et 210 pg/ml). Les caractéristiques cliniques et biologiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques des patients

Patients	
Sexe (homme)	32 (81,6%)
Age	76 +/- 9 ans (52-91)
Diabète	29 (74,4%)
Immunodépression	5 (12,8%)
Clinique	
Otalgie et/ou céphalée	38 (97,4%)
Otorrhée	34 (87,2%)
Hypoacousie	26 (66,7%)
Altération de l'état général	11 (28,2%)
Paralysie nerveuse	10 (31,3%)
Paralysie du nerf facial	9 (23,1 %)
Paralysie du nerf vague	1 (2,5%)
Paralysie des nerfs oculomoteurs III, IV et VI	1 (2,5%)
Biologie	
CRP augmentée (>6mg/l)	26 (76,4%)*
Hyperleucocytose (10 000/mm ³)	9 (26,5%)*
Galactomannanes positifs (≥0,5)	0 (0%)*
βd-1,3-glucanes positifs (>80 pg/ml)	2 (9,5%)*
Régions atteintes sur la TEP initiale	
Conduit auditif externe	38 (95%)
Oreille moyenne	23 (57,5%)
Mastoïde	17 (42,5%)
Espace carotidien	17 (42,5%)
Espace cervical profond	17 (42,5%)
Articulation temporo mandibulaire	10 (25%)
Apex pétreux	9 (22,5%)
Espace rétropharyngé	8 (20%)
Espace parapharyngé	7 (17,5%)
Clivus	5 (12,5%)
Intracrânien	5 (12,5%)
Atteinte controlatérale par franchissement de la ligne médiane	2 (5%)
Oreille interne	0 (0%)

*Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et proportion. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne, écart type et étendue. *en pourcentage des données disponibles*

Bactériologie

Un prélèvement bactériologique a été réalisé pour 37 oreilles (92,5%). Le prélèvement était uniquement superficiel dans 19 cas (51,4%) et superficiel et profond dans 18 cas (48,6%). Trois patients n'ont pas eu de prélèvement superficiel ni profond. Trente-deux prélèvements (86%) retrouvaient du *Pseudomonas aeruginosa*, isolé dans 26 cas (81,3%) et poly microbien dans les autres cas. Parmi eux, 28 (87,5%) étaient sensibles à la CIPROFLOXACINE, à la CEFTAZIDINE et au CEFEPIME, 3 étaient résistants à la CIPROFLOXACINE seule et 1 était résistant à la CIPROFLOXACINE et au CEFEPIME. Les autres germes retrouvés comportaient du *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SAMS), du *Staphylococcus lugdunensis*, de l'*Enterococcus faecalis*, du *Candida parapsilosis* et de l'*Aspergillus fumigatus*. Les résultats des prélèvements bactériologiques et les antibiothérapies associées sont résumés dans le tableau 2.

Antibiothérapie

La durée d'antibiothérapie médiane était de 6,9 semaines (5,4 à 14,6 semaines). Vingt-neuf patients (72,5%) ont été traités par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE. Trois patients (7,5%) porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* résistants à la CIPROFLOXACINE ont été traités par CEFTAZIDIME seule. Deux patients (5%) porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* sensible ont été traités par CEFEPIME et CIPROFLOXACINE. Les cinq autres patients ont été traités par des associations thérapeutiques différentes résumées dans le tableau 2. Les germes fongiques retrouvés sur les prélèvements (2 *Candida parapsilosis* et un *Aspergillus fumigatus*) n'ont pas été considérés comme pathogènes et n'ont pas été ciblés par l'antibiothérapie (CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE seules).

Tableau 2 : Bactériologie et antibiothérapie initiale

Germe(s) au prélèvement	n (%)	Antibiothérapie initiale
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolé		
Sensible	22 (59,5%)	19 CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE 2 CEFEPIME et CIPROFLOXACINE 1 CEFEPIME et DAPTOMYCINE
Résistant à la CIPROFLOXACINE	3 (8,1%)	2 CEFTAZIDIME 1 CEFTAZIDIME et LINEZOLIDE
Résistant à la CIPROFLOXACINE et au CEFEPIME	1 (2,7%)	CEFTAZIDIME
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible + SAMS	3 (8,1%)	2 CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE 1 CEFEPIME et LEVOFLOXACINE 6 semaines puis CLINDAMYCINE et LEVOFLOXACINE 6 semaines
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible + <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (2,7%)	CEFEPIME, RIFAMPICINE et DOXYCYCLINE
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible + <i>Candida parapsilosis</i>	1 (2,7%)	CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible + SAMS + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2,7%)	TAZOCILLINE, LEVOFLOXACINE et FLUCONAZOLE
SAMS + <i>Aspergillus fumigatus</i>	1 (2,7%)	CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (2,7%)	CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE
<i>Enterococcus faecalis</i> sensible à l'amoxicilline	1 (2,7%)	AMOXICILLINE et CEFTRIAXONE
Non contributif	2 (5,4%)	CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE

SAMS = *Staphylocoque doré* sensible à la méticilline

TEP initiale

Vingt-cinq patients (62,5%) ont eu leur TEP initiale avant le début de l'antibiothérapie avec une médiane de 4 jours (0 à 19 jours). Quinze patients (37,5%) ont eu leur TEP initiale après le début de l'antibiothérapie avec une médiane de 5 jours (2 à 10 jours). Sept patients ont bénéficié d'un prélèvement profond avant de réaliser la TEP initiale avec un délai médian de 7 jours (2 à 23 jours). Toutes les TEP étaient positives au bilan initial. Dix patients (25%) avaient une atteinte superficielle isolée et 30 patients (75%) avaient une atteinte profonde. Un seul patient avait une atteinte profonde seule. Cinq patients (12,5%) avaient une extension intracrânienne. Aucun patient n'avait d'atteinte de l'oreille interne. Deux patients avaient une atteinte controlatérale par franchissement de la ligne médiane. Un patient avait une extension atypique vers l'articulation C1-C2.

L'atteinte hypermétabolique s'étendait en moyenne à 4 régions sur $12 \pm 2,5$ (1 à 11 régions). Le score d'étendue pondérée à l'intensité de fixation avait une valeur médiane de 20,8% (6,3 à 66,7%). L'intensité maximale du métabolisme était toujours supérieure à l'activité hépatique (score ≥ 3) et était supérieure au double de l'activité hépatique (score = 4) chez 30 patients (75%), avec un SUVmax médian de 9,4 mg/l (3,4 à 21,9 mg/l). Le TLG médian était de 28,3 g (0 à 273,4 g). Le VMT médian était de 4,8 ml (0 à 45,2 ml).

Réévaluation TEP et clinique

Lors de la réévaluation au terme des 6 semaines d'antibiothérapie, 34 patients (85%) étaient en réponse complète clinique; 3 (7,5%) en amélioration partielle et 3 (7,5%) avaient une aggravation des symptômes. La TEP de réévaluation a été réalisée avec un délai médian de 6,1 semaines (4,3 à 8,0) après le début de l'antibiothérapie. Au moment de la TEP, la durée médiane de l'antibiothérapie était de 6,0 semaines (4,3 à 8,0), 9 patients ayant terminé leur traitement. Sur la TEP de réévaluation, 15 patients (37,5%) étaient

classés en réponse complète, 17 (42,5%) en réponse partielle, 5 (12,5%) en stabilité et 3 (7,5%) en progression. Le SUVmax médian était de 5,6 mg/l (2,1 à 14,7 mg/l). Le TLG médian était de 14,7 g (0 à 173,8 g). Le VMT médian était de 1,1 ml (0 à 28,2 ml). La répartition des différentes réponses TEP et cliniques ainsi que l'évolution des patients est résumée sur la figure 1. Des exemples d'images au bilan initial et à la réévaluation sont présentées dans les figures 2 et 2bis.

- Caractéristiques et évolution des quatorze patients en réponse complète à la TEP

Tous les patients en réponse complète à la TEP étaient en réponse complète clinique et aucun n'a récidivé. Trois parmi eux ont eu une prolongation de leur antibiothérapie à la réévaluation en raison de l'importance de l'atteinte initiale, dont le patient qui présentait une atteinte initiale bilatérale. L'atteinte initiale était superficielle chez 8 patients (53,3%) et profonde chez 7 patients (46,7%). A noter que les deux patients porteurs de *Candida*, qui ont été traités par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE, étaient en réponse complète à la TEP et aucun n'a récidivé, sans traitement antifongique.

- Caractéristiques et évolution des dix-huit patients en réponse partielle à la TEP

➔ Seize patients étaient en réponse complète clinique. Parmi eux, 9 ont eu leur antibiothérapie prolongée et n'ont pas récidivé, 6 ont arrêté leur antibiothérapie dont un seul a récidivé précocement. Ce dernier était porteur d'un *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la CIPROFLOXACINE isolé sur un prélèvement superficiel, sans avoir eu de biopsie profonde. Il a été traité par CEFTAZIDIME et LINEZOLIDE pendant 44 jours.

➔ Deux étaient en réponse partielle clinique (persistance d'une otalgie et d'un CAE inflammatoire). Leur antibiothérapie a été prolongée et aucun n'a récidivé.

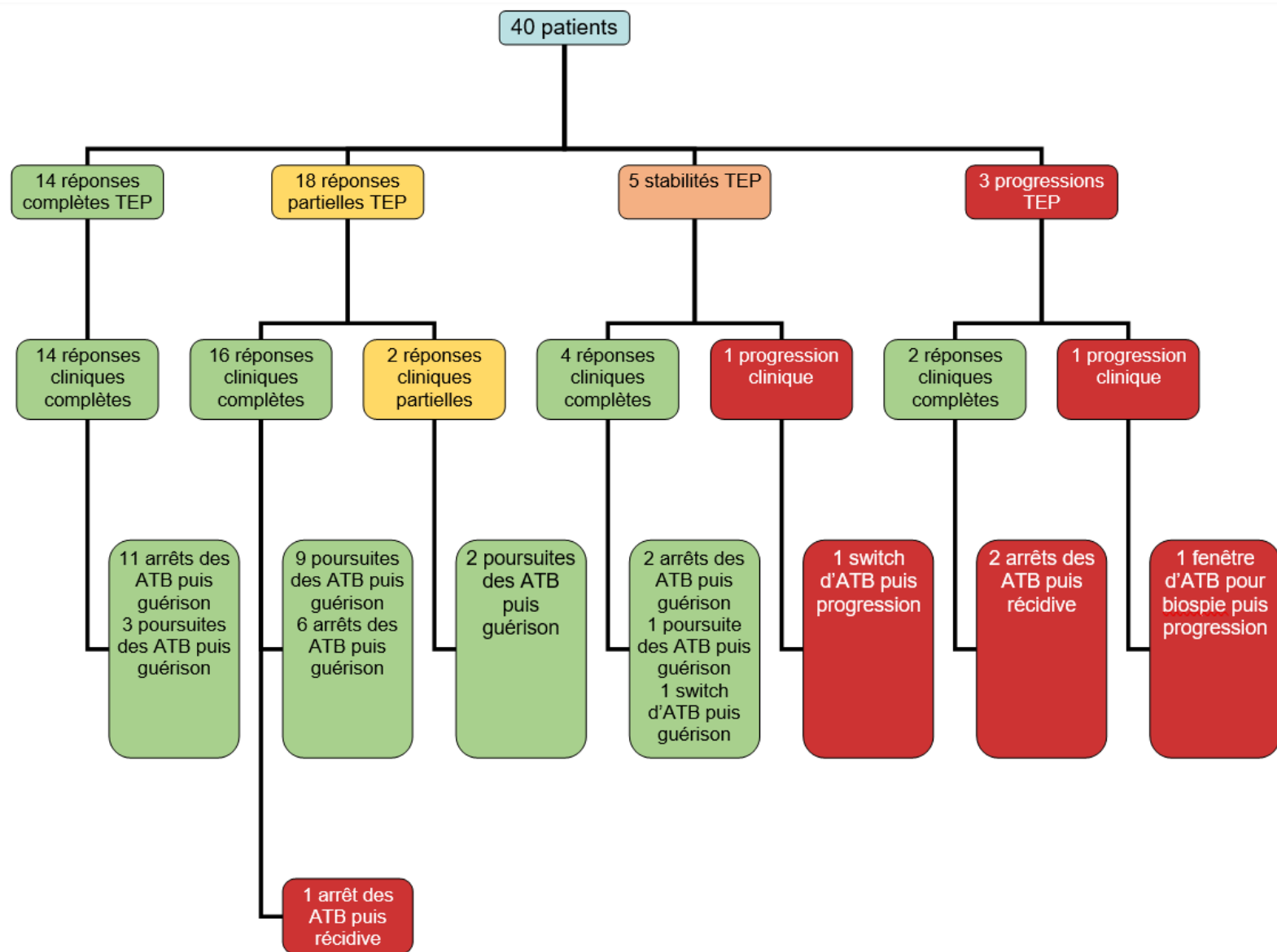


Figure 1 – Classification des patients inclus à la réévaluation selon leur réponse TEP, réponse clinique puis évolution clinique
 ATB : antibiotiques

- Caractéristiques et évolution des cinq patients stables à la TEP

➔ Un patient progressait cliniquement et a continué de s'aggraver. Il était porteur d'un *Pseudomonas aeruginosa* sensible et a été traité par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE, mais un sous dosage important en CIPROFLOXACINE a été mis en évidence après 6 semaines de traitement. Un traitement par CEFEPIME et METRONIDAZOLE a alors été initié, suivi d'une bonne évolution.

➔ Quatre patients étaient en réponse complète clinique. Parmi eux, 2 ont arrêté leur antibiothérapie, 1 a poursuivi son antibiothérapie initiale, et 1 a changé d'antibiothérapie. Aucun n'a récidivé.

Dans le groupe des 21 patients combinant les patients en réponse partielle et les patients stables en TEP et n'ayant pas récidivé, il n'y avait pas de différence significative de Δ VMT ($p = 0,432$), Δ TLG ($p = 0,347$), Δ SUVmax ($p = 0,426$) ou Δ étendue ($p = 0,765$) entre les patients chez qui l'antibiothérapie a été arrêté ($n=9$) ou poursuivie ($n=12$). Parmi ces patients, 14 ont eu des TEP de surveillance à environ 3-4 mois du début de l'antibiothérapie (médiane 3,0 ; 2,5 à 4,7 mois). Cinq d'entre-elles étaient considérées négatives. Le résumé des données quantitatives au bilan initial et à la récurrence est donné dans le tableau 3.

Tableau 3 - Quantification sur les TEP initiales et de réévaluation

	TEP initiale	TEP de réévaluation		
		Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité
n (%)	40 (100%)	14 (35%)	17 (42,5%)	5 (12,5%)
SUVmax	9,38 mg/l (3,35 à 21,94 mg/l)	3,1 (2,1 à 4,6 mg/l)	6,1 (3,3 à 8,3 mg/l)	9,5 (6,7 à 13,3)
TLG	28,32 g (0 à 273,43 g)	0 (0 à 0,9 g)	0 (0 à 14,6 g)	15,2 (13,4 à 173,8 g)
VMT	4,80 ml (0 à 45,19 ml)	0 (0 à 0,04 ml)	0 (0 à 4,4 ml)	3,2 (2,6 à 28,2 ml)
Etendue	20,83% (6,25 à 66,7%)	4,2% (0 à 6,3%)	14,6% (0 à 41,7%)	22,9% (10,4 à 64,6%)
ΔSUVmax		-56,8% (-78% à -31,9%)	-33,4% (-74,6 à -6,4 %)	-0,3% (-31,4 à 1,5%)
ΔTLG		-100% (-100 à 0%)	-84,7% (-100 à -3,8%)	-39,4% (-53,8 à 67,8%)
ΔVMT		-100% (-100 à 0%)	-81,2% (-100 à -3,1%)	-35,1% (-54,1 à 69,1%)
Δétendue		-70,8% (-100 à -33,3%)	-48,5% (-100 à -15,4%)	-0,55% (-11,1 à 0%)

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et étendue. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage de la population. VMT= volume métabolique total : TLG = glycolyse lésionnelle totale; SUV = standarized uptake value

- Caractéristiques et évolution des trois patients en progression à la TEP

Ces trois patients avaient une atteinte initiale profonde.

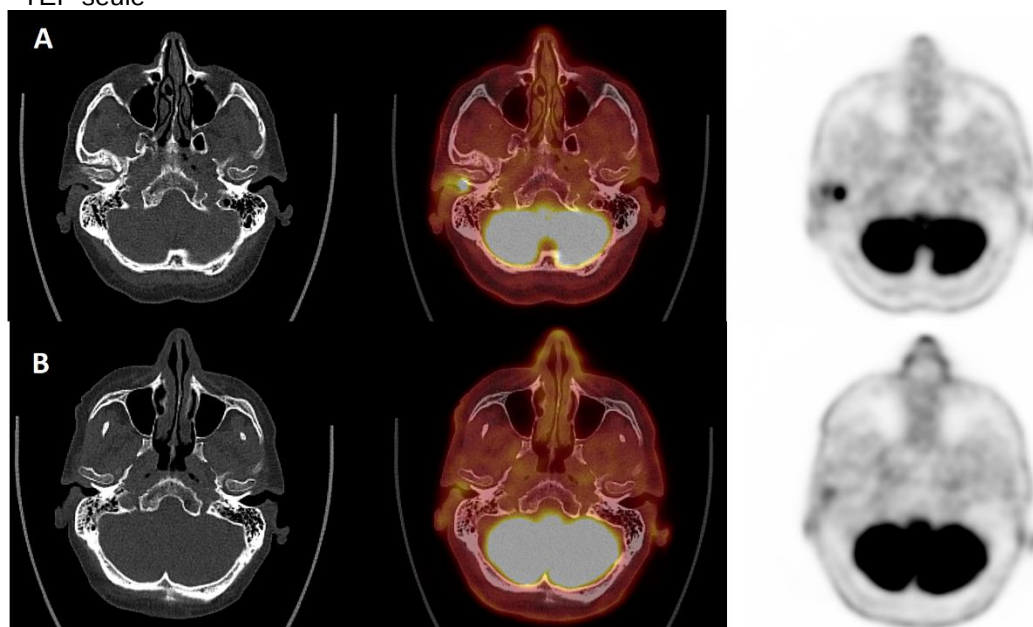
➔ Deux étaient en réponse complète clinique et ont arrêté leur antibiothérapie mais ont récidivé précocement :

- ✓ L'un était porteur d'un *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la CIPROFLOXACINE au prélèvement superficiel, n'a pas eu de prélèvement profond et a été traité par CEFTAZIDIME seule pendant 39 jours. Il présentait une progression importante du SUVmax (+92,4%), modérée du TLG (+21,1%) et un VMT stable (+0,5%).
- ✓ L'autre n'a pas eu de prélèvement superficiel ni profond, a été traité de façon probabiliste par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE pendant 42 jours, puis a récidivé 1 mois plus tard (Prélèvement retrouvant du *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la CEFTAZIDIME et à la CIPROFLOXACINE). Il présentait à la fois une progression du SUVmax (+47,5%), du VMT (+68,5%) et du TLG (+100%)

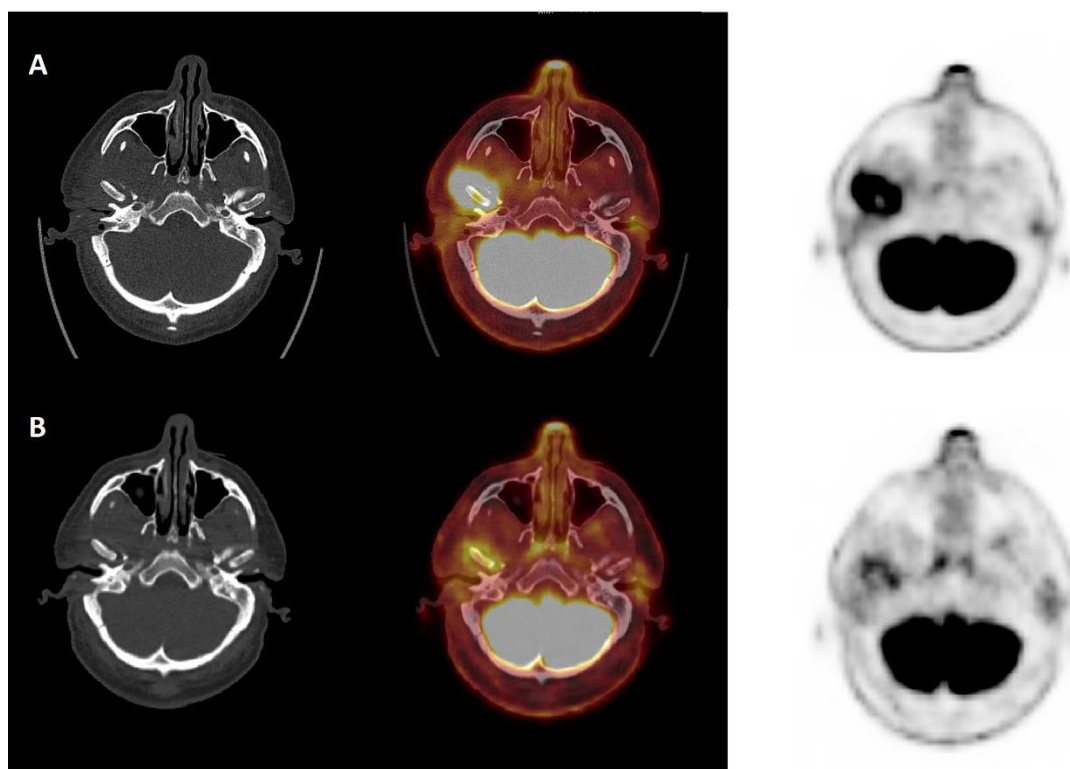
➔ Un patient progressait cliniquement et a continué de s'aggraver. Il s'agissait d'un patient dont les prélèvements superficiels retrouvaient initialement de l'*Aspergillus fumigatus* associé à du SAMS, présentait une élévation des β D 1,3 Glucanes et avait été traité par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE. Il présentait un SUVmax stable (+2,3%) mais une progression du TLG (+28,7%) et du VMT (+59,7%). Une fenêtre thérapeutique a été réalisée pour réaliser une biopsie profonde retrouvant à nouveau de l'*Aspergillus fumigatus*, puis le patient a été traité par MEROPENEME, ZYVOXID et VORICONAZOLE suivi d'une bonne évolution.

Figure 2 – Exemples de patients ayant obtenu une guérison

A : TEP initiale ; B : TEP de réévaluation ; de gauche à droite, en coupe axiale : scanner - fusion TEP et scanner - TEP seule



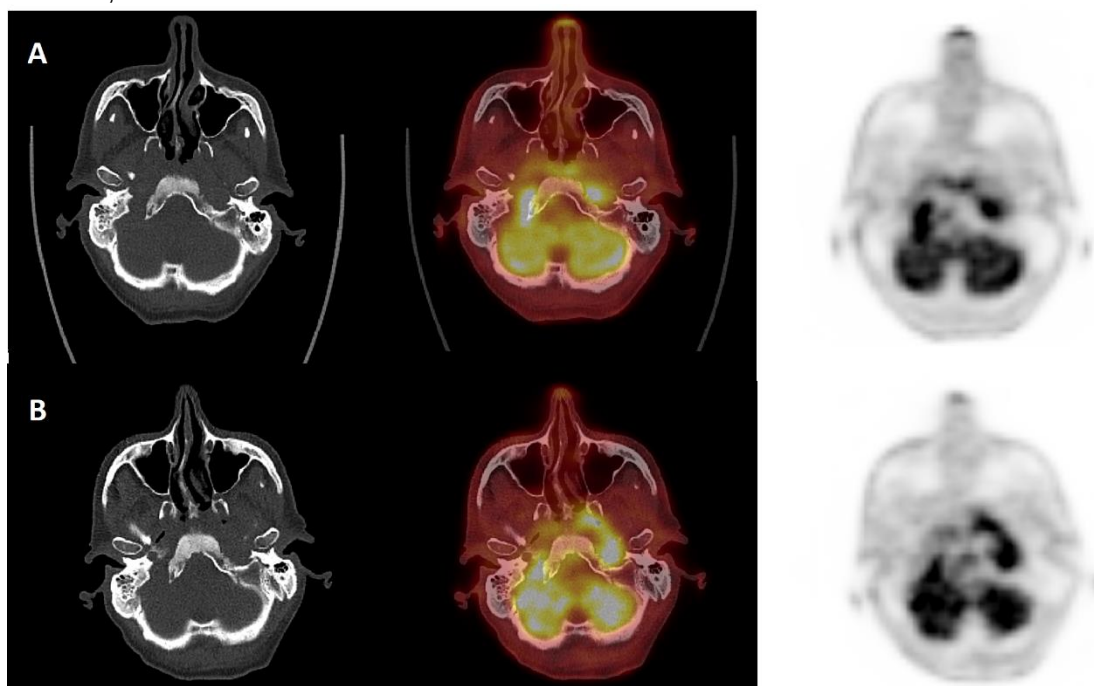
1 - ONE à *Pseudomonas aeruginosa* sensible, traitée par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE 6 semaines. A : Hypermétabolisme focal intense d'un comblement du conduit auditif externe droit avec érosion du plancher du conduit (SUVmax 6,4). **B :** Faible métabolisme résiduel, inférieur à l'activité hépatique (SUVmax 3,6 ; Δ TLG -100% ; Δ VMT -100% ; Δ étendue -67 %).



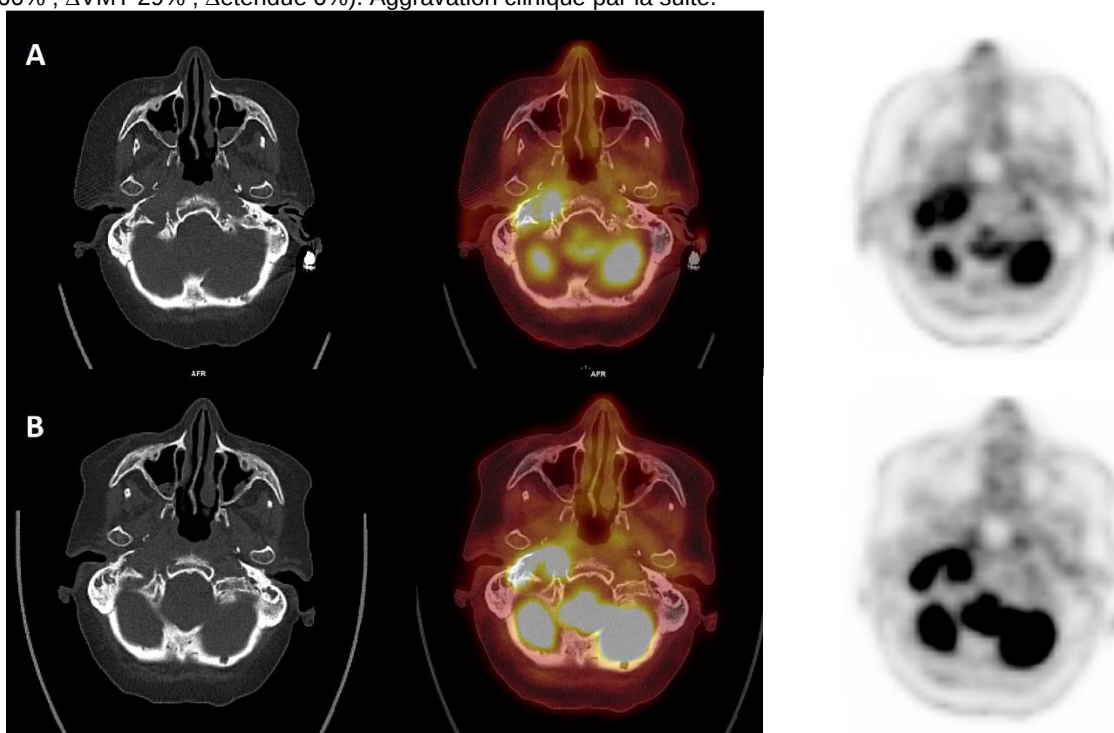
2 - ONE à *Pseudomonas aeruginosa* sensible et SAMS, traitée par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE 7 semaines. A : Hyperfixation intense centrée sur l'articulation temporo-mandibulaire droite, étendue au CAE et à l'oreille moyenne, avec érosion du condyle mandibulaire et du plancher de l'os tympanal (SUVmax 21,9). **B :** Régression partielle en intensité et en étendue de l'hypermétabolisme (SUVmax 5,6 ; Δ TLG: -99% ; Δ VMT -85% ; Δ étendue -54%).

Figure 2bis – Exemples de patients ayant progressé ou récidivé précocement

A : TEP initiale ; **B** : TEP de réévaluation ; colonne de gauche : scanner de la TEP ; colonne du milieu ; fusion TEP et scanner ; colonne de droite : TEP seule



1 – ONE à *SAMS* et *Aspergillus fumigatus*, traitée par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE 6 semaines **A** : Hypermétabolisme intense des espaces parapharyngés, carotidiens et rétropharyngés bilatéraux, avec extension le long du processus styloïde droit, l'apex pétreux droit et dans le foramen jugulaire droit. Erosion de la corticale antérieure du clivus. (SUVmax 7,3) **B** : Progression en étendue et stabilité en intensité de l'atteinte hypermétabolique (SUVmax 7,1 ; Δ TLG 60% ; Δ VMT 29% ; Δ étendue 0%). Aggravation clinique par la suite.



2 – ONE à *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la CIPROFLOXACINE, traitée par CEFTAZIDIME 6 semaines **A** : Hyperfixation intense centrée sur l'oreille moyenne droite, s'étendant à l'espace carotidien et au processus mastoïde (SUVmax 6,2). **B** : Majoration en intensité mais relative stabilité en étendue de l'hypermétabolisme (SUVmax 14,7 ; Δ TLG 21% ; Δ VMT -0.5% ; Δ étendue 21%). Amélioration clinique puis récidive des symptômes 1 mois après l'arrêt des traitements.

Profil des récides

- Bactériologie et antibiothérapie

Parmi les 5 patients ayant mal évolué, 3 étaient porteurs d'un *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la CIPROFLOXACINE, traités par CEFTAZIDIME seul ou CETAZIDIME et LINEZOLIDE, et 1 était porteur d'un *Aspergillus fumigatus* initialement non traité par antifongique. Un patient était porteur d'un *Pseudomonas aeruginosa* sensible traité par CEFTAZIDIME. Un patient avait bénéficié d'un prélèvement superficiel et profond, trois patients ont eu des prélèvements superficiels seuls et un patient n'a pas eu de prélèvement. Le tableau 4 résume leur prélèvements bactériologiques et antibiothérapie au bilan initial et à la récide.

Tableau 4 - Bactériologie et traitement des patients ayant récidivé

Patient n°	Type de prélèvement	Bactériologie initiale	Traitement initial	Type de prélèvement	Bactériologie de la récide	Traitement de la récide
24	Superficiel	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la Ciprofloxacine	Ceftazidime 5,6 semaines	Superficiel et profond	Non contributive	Méropénem
11	Aucun	Aucune	Ceftazidime et Ciprofloxacine 6 semaines	Profond	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant au ceftazidime et à la Ciprofloxacine	Colimycine et Méropénem
14	Superficiel	<i>Aspergillus fumigatus</i> et SAMS	Ceftazidime et Ciprofloxacine 6,4 semaines	Superficiel et Profond	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Méropénem Zyvoxid et Voriconazole
18	Superficiel et profond	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sensible	Ceftazidime et Ciprofloxacine 6,7 semaines	Superficiel	Non contributive	Céfépime et Metronidazole
21	Superficiel	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant à la Ciprofloxacine	Ceftazidime et Linézolide 6,3 semaines	Aucun	Aucune	Ceftazidime

SAMS = *staphylocoque dore* sensible à la méticilline

- Quantification sur la TEP initiale

Les médianes des TLG, VMT et de l'étendue initiales étaient significativement plus élevées chez les patients en échec thérapeutique par rapport aux patients n'ayant pas

récidivé (respectivement 64,5 g [32,4 à 273,4 g] versus 22,8 g [0 à 130 g] ; $p = 0,003$ - 13,5 ml [8,25 à 45,2 ml] versus 3,9 ml [0 à 17,1 ml] ; $p = 0,0001$ - 54,2% [29,2 à 66,7%] versus 18,8% [6,3 à 50,0%] ; $p = 0,001$) (Figure 3 ; Tableau 5). En revanche, on n'observait pas de différence significative de SUVmax initial chez les patients en récidive par rapport aux patients n'ayant pas récidivé (7,6 [7,3 à 15,9] versus 9,5 [3,4 à 21,9] ; $p = 0,968$). Tous les patients ayant récidivé avaient une atteinte profonde initiale contre 71,4% des patients ayant été guéris (25/35 patients guéris).

Figure 3 – Boîtes à moustache des paramètres quantitatifs initiaux

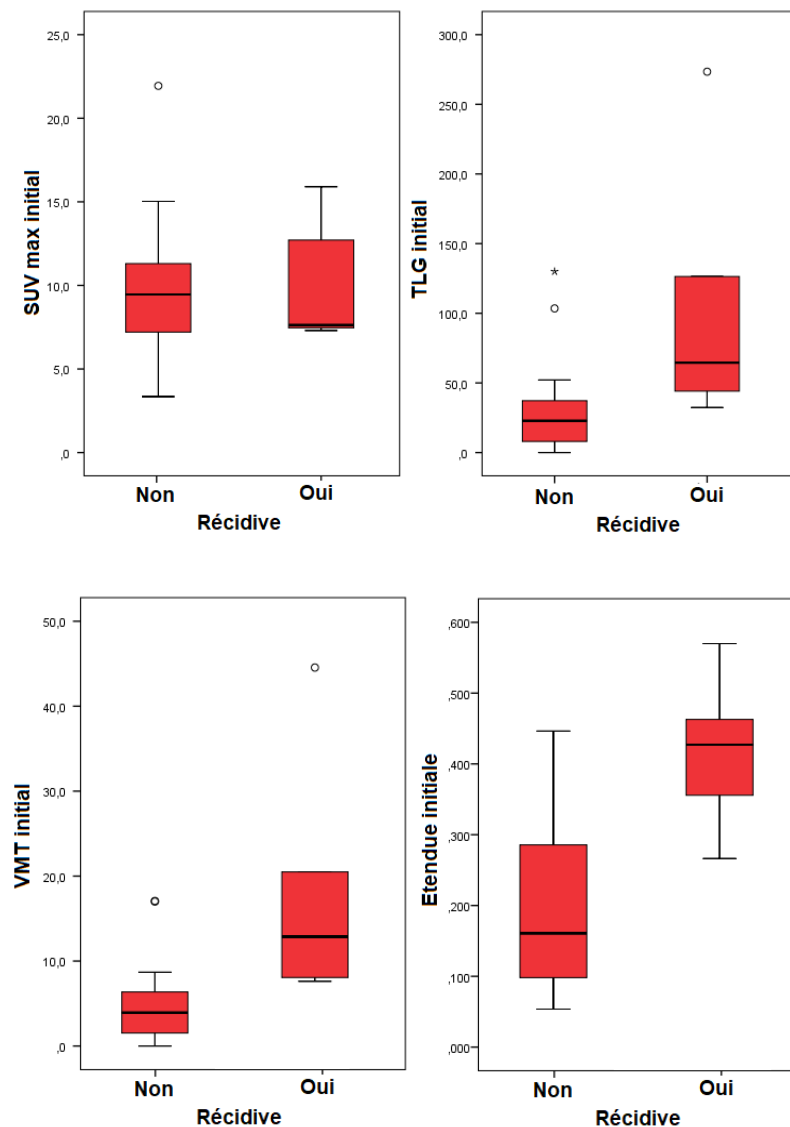


Tableau 5 – Paramètres quantitatifs sur la TEP initiale en fonction de l'évolution clinique

Paramètres initiaux	Guérison Médiane (étendue)	Récidive Médiane (étendue)	p
SUVmax	9,5 mg/l (3,4 à 21,9 mg/l)	7,6 mg/l (7,3 à 15,9 mg/l)	0,968
TLG	22,8 g (0 à 130 g)	64,5 g (32,4 à 273,4 g)	0,003
VMT	3,9 ml (0 à 17,1 ml)	13,5 ml (8,3 à 45,2 ml)	< 0,001
%étendue	18,8 (6,3 à 50,0%)	54,2% (29,2 à 66,7%)	0,001

p significatif si inférieur à 0,05 ; VMT = volume métabolique total : TLG = glycolyse lésionnelle totale; SUV = standarized uptake value

- Performances diagnostiques de la TEP de réévaluation

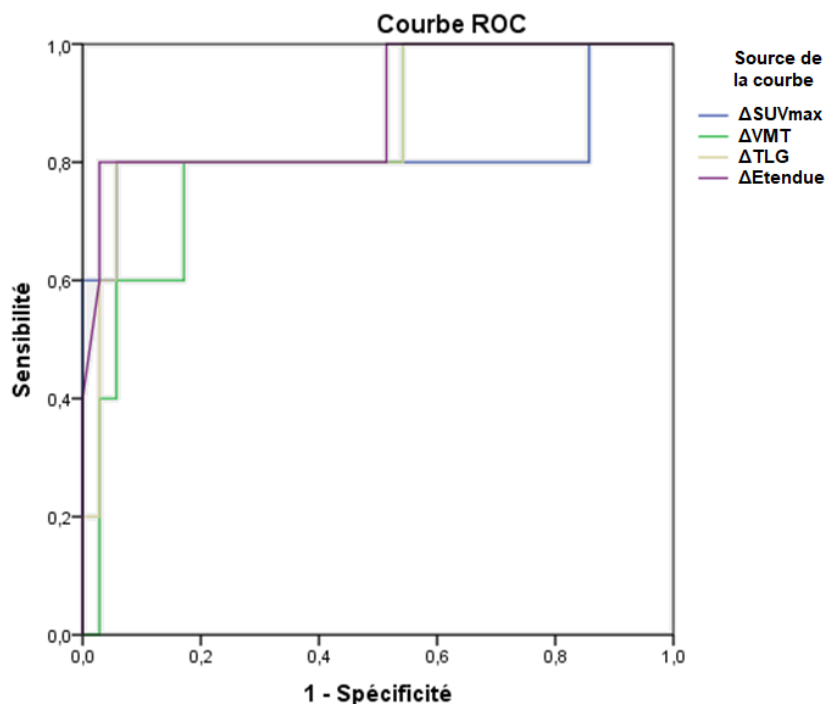
L'analyse visuelle seule, en considérant la réponse complète lorsque l'intensité maximale était inférieure à l'activité hépatique, permettait de prédire la guérison avec une sensibilité de 42,9%, une spécificité de 100% et une précision de 50,0%. Les Δ SUVmax, Δ TLG, Δ VMT et Δ étendue étaient tous significativement plus faibles chez les patients n'ayant pas récidivé que chez les patients ayant récidivé. Les valeurs des performances diagnostiques des différentes données quantitatives sont résumées dans le tableau 6, et la courbe ROC est représentée dans la figure 4.

Tableau 6 - Performances diagnostiques des différentes données quantitatives

	Guérison	Récidive	p	Seuil	AUC	Se	Sp
Δ SUVmax	-40,8% (-78,0 à 0,4%)	-1,5% (-65,7 à 92,4%)	0,021	-4,4%	0,817	80%	94,3
Δ TLG	-90,8% (-100 à -67,8%)	-21,1% (-94,6 à 100%)	0,014	-37,4%	0,869	80%	94,3
Δ VMT	-85,2% (-100 à -69,1%)	-0,5% (-92,7 à 68,5%)	0,006	-45,5%	0,834	80%	82,9
Δ étendue	-54,5% (-100 à 0%)	0% (-57,7 à 46,2%)	0,003	-4,3%	0,889	80%	97,1

p significatif si inférieur à 0,05 ; Se= sensibilité ; Sp = spécificité ; VMT= volume métabolique total : TLG = glycolyse lésionnelle totale; SUV = standarized uptake value

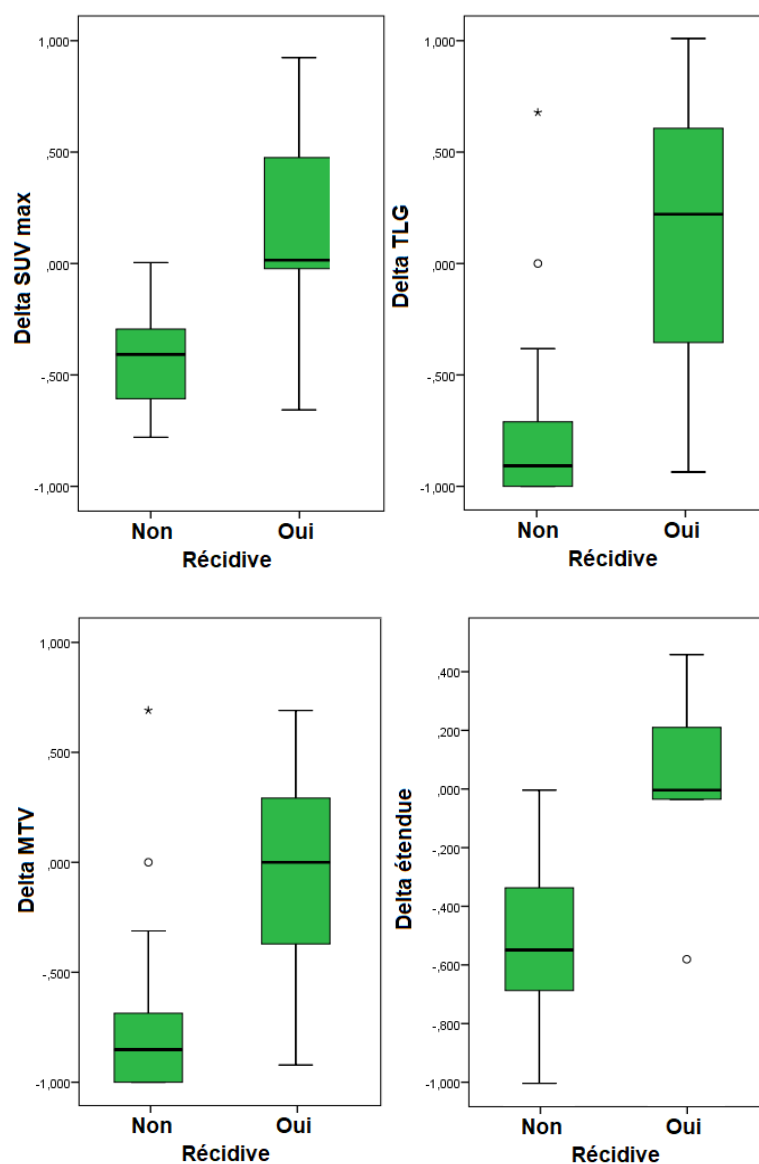
Figure 4 – Courbe ROC des paramètres quantitatifs



SUV : Standardized uptake value ; VMT : Volume métabolique total ; TLG : Glycolyse lésionnelle totale

Le paramètre le plus performant pour prédire la récurrence était le Δ étendue avec une sensibilité et spécificité de 80% et 97,1% en utilisant un seuil de -4,3% (soit une diminution d'environ 2 points sur la somme des scores d'intensité). Les deuxièmes meilleurs paramètres étaient de façon équivalente le Δ TLG et le Δ SUVmax avec une sensibilité et spécificité de 80% et 94,3% en utilisant des seuils respectifs de -37,4% et -4,4%, puis le Δ VMT avec une sensibilité et spécificité de 80% et 82,9% en utilisant un seuil de -45,5%. Les boîtes à moustaches de paramètres quantitatifs à la réévaluation sont résumées dans la figure 4.

Figure 4 – Boîtes à moustache des paramètres quantitatifs à la réévaluation



IV. Discussion

La durée du traitement antibiotique des otites nécrosantes externes est aujourd'hui non codifiée et la décision d'arrêt ou de poursuite de l'antibiothérapie est complexe, basée sur plusieurs facteurs cliniques, biologiques et d'imagerie. Actuellement il n'existe pas de critère standardisé pour déterminer avec certitude la guérison. La TEP au [18F]FDG est utilisée en pratique courante dans de nombreux centres, mais la littérature évaluant ses performances dans l'évaluation de la réponse thérapeutique est pauvre, limitée à quelques études rétrospectives et de faibles effectifs (26,30,31). Notre objectif était d'évaluer ses performances sur une population de plus large effectif et d'identifier des critères d'interprétation facilitant la prise de décision clinique.

Les patients de notre étude présentaient le profil typique d'ONE, concordant avec la littérature et notamment la revue systématique de 2023 de Takata et al. (13), c'est-à-dire majoritairement des hommes (82% vs 68%) diabétiques (74,4% vs 84%) et âgés (76 +/- 9 vs 69,2 ans). La présentation clinique était également typique, le principal symptôme étant l'otalgie (et/ou céphalée) qui était quasiment constante (97,4%) suivie par l'otorrhée (87,2%), l'hypoacousie (66,7%), l'altération de l'état général (28,2%) et la paralysie faciale périphérique (23,1%). Comme largement décrit, le *Pseudomonas aeruginosa* était le germe le plus fréquemment isolé (86% vs 62% dans la revue de Takata et al.) avec une résistance à la CIPROFLOXACINE dans 10,8% (vs 8%) des prélèvements.

Tout d'abord, nos résultats soulignent que les traitements proposés pour les otites nécrosantes externes sont aujourd'hui efficaces, avec seulement 5 patients sur 40 en échec thérapeutique (12,5%). Tous les patients avaient une TEP positive au bilan initial, ce qui est concordant avec les études de Vion et al. (26) et Kulkarni et al. (30).

L'un des résultats majeurs de notre étude était que les 15 patients (100%) en réponse complète visuelle à la TEP évoluaient favorablement, traduisant une spécificité de 100% pour le diagnostic de guérison. A l'inverse, une progression visuelle à la TEP était systématiquement associée à un échec thérapeutique (3 patients), même en cas de bonne réponse clinique. Ceci suggère que la TEP est fiable pour identifier les patients guéris chez qui l'antibiothérapie pourrait sereinement être arrêtée, et les patients en échec thérapeutique chez qui un changement d'antibiothérapie ou de nouveaux prélèvements bactériologiques devraient être envisagés. En revanche, la sensibilité de la réponse complète visuelle en TEP pour identifier la guérison était seulement de 43%. En effet, plus de la moitié des patients guéris avaient une réponse incomplète (partielle ou stable) à la TEP et par ailleurs une seule réponse partielle sur 17 a récidivé, ce qui indique que celles-ci sont également majoritairement associées à une issue favorable.

Ces résultats sont concordants avec l'étude rétrospective de Vion et al. (26) de 2020 sur 11 patients, qui retrouvait une sensibilité pour le diagnostic de guérison en cas de réponse complète à la TEP de 42% et une spécificité de 100% (4 patients sur 7 guéris avec une réponse complète à la TEP, et 3 encore positifs à 6 semaines avec des faibles intensités de fixations résiduelles). En revanche, l'absence de réponse complète était définie dans cette étude comme une "augmentation focale du radiotraceur comparativement au controlatéral" avec parfois des faibles fixations considérées comme encore positives à la réévaluation (4 patients avec un SUVmax inférieur à 3 considérés comme positifs). Dans notre étude, nous avons considéré la réponse complète comme une fixation résiduelle inférieure à la fixation hépatique. Ce seuil hépatique est fréquemment admis dans la littérature comme une bonne référence physiologique, notamment dans le

cadre des hémopathies (lymphomes) (32) et maladies inflammatoires (vascularites) (33). Celui-ci apparaissait comme un paramètre facile à utiliser, permettant de ne pas positiver par excès les faibles hypermétabolismes résiduels vraisemblablement d'origine inflammatoire. Il est important de souligner que cette analyse visuelle reste subjective, notamment la classification des patients en stabilité, réponse partielle ou progression n'était pas basée sur des critères de quantification stricts et restait propre à l'appréciation de l'observateur.

L'observation des quelques TEP de surveillance de nos patients guéris montre que la TEP reste régulièrement faiblement positive plusieurs mois. Cette hyperfixation résiduelle pourrait être en lien avec une part importante d'inflammation dans le métabolisme des ONE et des phénomènes cicatriciels pouvant être actifs de façon prolongée. Cela suggère que la persistance d'un hypermétabolisme modéré ne doit pas justifier systématiquement une prolongation du traitement antibiotique. De même il ne semble pas justifié de réaliser une surveillance par TEP jusqu'à négativation complète, tant que l'évolution clinique est favorable.

Dans les situations où les patients sont métaboliquement stables ou en réponse partielle, la quantification pourrait avoir un intérêt pour pallier le manque de sensibilité de l'analyse visuelle en TEP. En effet, les Δ TLG, Δ VMT, Δ SUVmax et Δ étendue étaient significativement plus importants chez les patients en échec thérapeutique que chez ceux qui ont évolué favorablement. Le Δ étendue était le paramètre le plus performant pour prédire la récurrence avec des sensibilité et spécificité respectives de 80% et 97,1% pour un seuil de -4% , ce qui correspond à une diminution de 2 points d'intensité de l'atteinte globale avec le score que nous avons défini. Ce score d'étendue est nouveau, non validé et

mériterait d'être étudié sur une plus grosse cohorte. Il est inspiré du Summed stress score (SSS) utilisé en cardiologie en scintigraphie myocardique, et l'analogie nous paraissait pertinente dans un objectif de pondérer l'atteinte de différentes zones anatomiques par leur intensité. Nous avons conscience de certains biais de ce score dans sa conception. Tout d'abord les régions anatomiques étaient toutes pondérées de façon identiques malgré leur taille très variée (oreille moyenne versus mastoïde par exemple). De plus, les intensités très élevées gardaient un score identique lors de la réévaluation quand l'intensité diminuait mais restait supérieure au double du métabolisme hépatique. Ensuite la reproductibilité inter observateur est incertaine, et le recueil de ce score est particulièrement chronophage, difficile à mettre en œuvre en pratique courante.

Plus largement reconnus, les paramètres plus classiques tels que le Δ TLG et le Δ VMT sont également performants et paraissent fiables avec des seuils intéressants. Le Δ TLG paraît être le plus pertinent. Ses performances étaient modérément supérieures au Δ VMT, avec une sensibilité et spécificité de 80% et 94% respectivement pour un seuil à -37,4%. Il permet à la fois de prendre en compte l'étendue et l'intensité de l'hypermétabolisme tout comme notre score d'étendue. En pratique courante, il pourrait être intéressant de parler de réponse « satisfaisante » lorsque ces paramètres quantitatifs sont inférieurs à leurs seuils optimaux (Δ TLG inférieur à -37,4%, ou le Δ VMT inférieur à -45,5%), et de réponse insuffisante au-delà de ces seuils.

Le Δ SUVmax paraissait également performant mais avec un seuil optimal à -4,4%, suggérant qu'en réalité, la réponse serait favorable dès la stabilité métabolique. Pourtant, la médiane du Δ SUVmax des patients ayant récidivé était de -1,5%, proche de ce seuil optimal, ce qui remet en cause sa fiabilité.

Ces résultats ouvrent la voie à une optimisation des traitements, notamment en réduisant la durée des antibiotiques lorsque la TEP est en réponse complète ou satisfaisante à l'aide des indices quantitatifs, et que l'évolution clinique est favorable. Limiter la prolongation de l'antibiothérapie chez ces patients permettrait à la fois de limiter l'émergence de résistances bactérienne, de réduire l'incidence d'effets secondaires liés aux antibiotiques (tels que les encéphalopathies en cas de surdosage), tout en réduisant les coûts liés aux traitements prolongés.

Un autre aspect prometteur de notre étude est que l'extension initiale de la maladie, mesurée par le TLG, le VMT et notre score d'étendue, était significativement plus importante chez les patients qui ont récidivé par la suite, ce qui n'était en revanche pas le cas de l'intensité de fixation initiale. L'une des différences de l'unique patient en réponse partielle ayant récidivé était notamment l'importance de son atteinte initiale (TLG de 126,4 g, VMT de 21,1 ml, étendue de 54,2%). Il serait intéressant d'évaluer le caractère pronostique de ces indices.

Notre étude présente des limites, tout d'abord en lien avec son caractère rétrospectif. La population et la méthodologie étaient représentatives de la pratique courante et de la littérature, avec notamment une bactériologie et des schémas d'antibiothérapie variés mais reflétant la diversité des approches thérapeutiques observées en pratique. L'effectif global était relativement faible, avec un nombre restreint d'échecs thérapeutiques. L'ensemble des performances de nos indices de quantification sont donc à recevoir avec réserve. L'effectif était toutefois satisfaisant compte tenu de la rareté de la maladie et comparativement aux études réalisées précédemment (11 patients dans l'étude de Vion et al. ; 23 patients dans l'étude de Kulkarni et al. ; 8 patients dans l'étude de Shavit

et al.) (26,30,31). Une autre limite majeure de notre étude est que plus de la moitié des patients en réponse TEP incomplète ont poursuivi leur antibiothérapie à la réévaluation (11 sur 16 patients en réponse partielle), ne permettant pas de juger rétrospectivement si cette poursuite était indispensable à la guérison. La TEP a pu jouer un rôle dans cette décision mais il est difficile d'apprécier à postériori les motivations de poursuite ou d'arrêt de l'antibiothérapie. De plus nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les paramètres quantitatifs en TEP des patients en réponse partielle ou stable ayant poursuivi ou arrêté leur antibiothérapie qui aurait pu motiver cette décision. Cela met en lumière l'incertitude et l'hétérogénéité des pratiques jusqu'à présent autour de la gestion optimale de l'antibiothérapie à la réévaluation, en l'absence de critères décisionnels clairs. Cette part importante de patient avec une antibiothérapie prolongée après la TEP de réévaluation, a fortiori chez les patients en réponse partielle, ne permet pas de juger de façon rétrospective si cette poursuite de l'antibiothérapie était indispensable à la guérison.

Ensuite, comme dans toute étude sur le volume métabolique en TEP, le choix du seuil de segmentation est discutable. Aucune recommandation spécifique n'existe sur ce choix dans le domaine des infections. Nous avons choisi un seuil fixe à 4,0 g/ml de SUV, plutôt qu'un seuil en fonction du SUVmax par exemple (très utilisé en onco-hématologie), car il était plus facile d'utilisation pour contourner un même volume quand les atteintes étaient étendues, de forme complexes ou proches du métabolisme cérébral. De plus, les intensités de fixations étant souvent modérées (médiane du SUVmax à 9,4 mg/l [3,4 à 21,9 mg/l]), l'utilisation d'un seuil relatif en fonction du SUVmax risquait d'inclure en excès des faibles fixations non pathologiques (tels que des phénomènes inflammatoires résiduels). Enfin, notre étude incluait un parc varié de caméras, et donc des reconstructions différentes des examens, qui pourraient introduire un biais dans la quantification. Ce biais nous paraît

cependant minime au vu de l'homogénéité des paramètres d'acquisition et une majorité des examens réalisés sur une caméras Biograph mCT (82,5% des machines utilisées).

Une inconnue persiste sur les différences de performances entre la TEP au [18F]FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués dans l'évaluation de la réponse aux traitements. En effet la scintigraphie aux leucocyte marqués se veut plus spécifique de l'infection active en reflétant le recrutement de polynucléaires neutrophiles (34). Cependant, cette technique nécessite un personnel qualifié et une logistique plus complexe. Très peu d'études ont évalué les performances de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des ONE. Rozenblum-Beddok et al. (24) en 2018 retrouvaient une VPN de 88% en cas de scintigraphie négative à la réévaluation et une absence de faux positifs sur 27 patients étudiés. Vion et al. en 2020 (26) comparait les performances de la TEP et de la scintigraphie aux leucocytes marqués à la réévaluation chez 11 patients. Ils retrouvaient une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic de guérison de 86% de 75% respectivement pour la scintigraphie aux leucocytes marqués contre 43% et 100% pour la TEP. Un quart des réponses complètes en scintigraphie avaient donc une infection encore active alors que tous les patients avec une TEP négative étaient bien guéris. Ces études restent préliminaires et mériteraient une étude comparative de la TEP et de la scintigraphie sur une plus large population, afin d'apporter des éléments de réponse quant à la supériorité potentielle de l'une ou l'autre de ces techniques, voire de leur complémentarité.

V. Conclusion

Cette étude nous conforte donc sur l'intérêt de l'utilisation de la TEP au [18F]FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des otites nécrosantes externes. Une combinaison de l'analyse visuelle et quantitative paraît performante pour repérer les patients pouvant être sereinement considérés comme guéris. En effet la TEP était fiable en cas de réponse complète ou de progression visuelle. Les indices quantitatifs permettent d'affiner la prise de décision chez les patients en réponse incomplète avec des seuils paraissant performants pour les stratifier en réponse satisfaisante ou non. Une étude prospective serait intéressante pour valider les résultats prometteurs de ces indices quantitatifs.

VI. Références

1. Treviño González JL, Reyes Suárez LL, Hernández de León JE. Malignant otitis externa: An updated review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102894.
2. Hamiter M, Amorosa V, Belden K, Gidley PW, Mohan S, Perry B, et al. Skull Base Osteomyelitis: Historical Perspective, Diagnosis and Management Update. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1 oct 2023;56(5):987-1001.
3. Byun YJ, Patel J, Nguyen SA, Lambert PR. Necrotizing Otitis Externa: A Systematic Review and Analysis of Changing Trends. *Otology & Neurotology*. sept 2020;41(8):1004.
4. Hodgson SH, Khan MM, Patrick-Smith M, Martinez-Devesa P, Stapleton E, Williams OM, et al. UK consensus definitions for necrotising otitis externa: a Delphi study. *BMJ Open*. 20 févr 2023;13(2):e061349.
5. Álvarez Jáñez F, Barriga LQ, Iñigo TR, Roldán Lora F. Diagnosis of Skull Base Osteomyelitis. *RadioGraphics*. janv 2021;41(1):156-74.
6. Berenholz L, Katzenell U, Harell M. Evolving resistant pseudomonas to ciprofloxacin in malignant otitis externa. *Laryngoscope*. sept 2002;112(9):1619-22.
7. Bernstein JM, Holland NJ, Porter GC, Maw AR. Resistance of Pseudomonas to ciprofloxacin: implications for the treatment of malignant otitis externa. *J Laryngol Otol*. févr 2007;121(2):118-23.
8. Rehman A, Patrick WM, Lamont IL. Mechanisms of ciprofloxacin resistance in Pseudomonas aeruginosa: new approaches to an old problem. *J Med Microbiol*. janv 2019;68(1):1-10.
9. Mahdyoun P, Pulcini C, Gahide I, Raffaelli C, Savoldelli C, Castillo L, et al. Necrotizing otitis externa: a systematic review. *Otol Neurotol*. juin 2013;34(4):620-9.
10. Ahmed AA, Rashid S, Gupta VK, Molony NC, Gupta KK. The diagnostic conundrum in necrotizing otitis externa. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 28 juin 2023;10(1):59-65.
11. van Kroonenburgh AMJL, van der Meer WL, Bothof RJP, van Tilburg M, van Tongeren J, Postma AA. Advanced Imaging Techniques in Skull Base Osteomyelitis Due to Malignant Otitis Externa. *Current Radiology Reports*. 1 janv 2018;6(1):3.
12. Lodhi S, Timms S, Stapleton E. A systematic review of antimicrobial treatment regimens and their outcomes in necrotising otitis externa. *The Journal of Laryngology & Otology*. févr 2024;138(2):120-9.
13. Takata J, Hopkins M, Alexander V, Bannister O, Dalton L, Harrison L, et al. Systematic review of the diagnosis and management of necrotising otitis externa: Highlighting the need for high-quality research. *Clinical Otolaryngology*. 2023;48(3):381-94.
14. Al-Noury K, Lotfy A. Computed tomography and magnetic resonance imaging

findings before and after treatment of patients with malignant external otitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1 déc 2011;268(12):1727-34.

15. Karantanas AH, Karantzas G, Katsiva V, Proikas K, Sandris V. CT and MRI in malignant external otitis: a report of four cases. *Comput Med Imaging Graph.* 2003;27(1):27-34.
16. Chakraborty D, Bhattacharya A, Kamaleshwaran KK, Agrawal K, Gupta AK, Mittal BR. Single photon emission computed tomography/computed tomography of the skull in malignant otitis externa. *American Journal of Otolaryngology.* 1 janv 2012;33(1):128-9.
17. Strashun AM, Nejatheim M, Goldsmith SJ. Malignant external otitis: early scintigraphic detection. *Radiology.* févr 1984;150(2):541-5.
18. Chakraborty D, Bhattacharya A, Gupta AK, Panda NK, Das A, Mittal BR. Skull base osteomyelitis in otitis externa: The utility of triphasic and single photon emission computed tomography/computed tomography bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med.* 2013;28(2):65-9.
19. Younis JA. Additive value of 99mTechnetium methylene diphosphonate hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of skull base osteomyelitis in otitis externa patients compared to planar bone scintigraphy. *World J Nucl Med.* 2018;17(4):286-92.
20. Djalilian HR, Shamloo B, Thakkar KH, Najme-Rahim M. Treatment of culture-negative skull base osteomyelitis. *Otol Neurotol.* févr 2006;27(2):250-5.
21. Stokkel MPM, Boot ICN, van Eck-Smit BLF. SPECT Gallium Scintigraphy in Malignant External Otitis: Initial Staging and Follow-up. *Case Reports. The Laryngoscope.* 1996;106(3):338-40.
22. Moss WJ, Finegersh A, Narayanan A, Chan JYK. Meta-analysis does not support routine traditional nuclear medicine studies for malignant otitis. *Laryngoscope.* juill 2020;130(7):1812-6.
23. Termaat MF, Raijmakers PGHM, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJTM. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* nov 2005;87(11):2464-71.
24. Rozenblum-Beddok L, Verillaud B, Paycha F, Vironneau P, Abulizi M, Benada A, et al. 99mTc-HMPAO-leukocyte scintigraphy for diagnosis and therapy monitoring of skull base osteomyelitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 14 mai 2018;3(3):218-24.
25. Seabold JE, Simonson TM, Weber PC, Thompson BH, Harris KG, Rezai K, et al. Cranial osteomyelitis: diagnosis and follow-up with In-111 white blood cell and Tc-99m methylene diphosphonate bone SPECT, CT, and MR imaging. *Radiology.* sept 1995;196(3):779-88.
26. Vion PA, Verillaud B, Paycha F, Benada A, El-Deeb G, Herman P, et al. 99mTc-HMPAO-leucocyte scintigraphy and [18F]FDG-PET/CT for diagnosis and therapy monitoring in eleven patients with skull base osteomyelitis. *Clinical Otolaryngology.*

2020;45(4).

27. de Souza SAL, Laurindo RSS, Gutfilen-Schlesinger G, Felix F, Amarante Junior JL de M, Gutfilen B. The Use of 99mTc-Mononuclear Leukocyte Scintigraphy for Necrotizing External Otitis Diagnosis. *Diagnostics*. janv 2023;13(3):570.
28. Weber PC, Seabold JE, Graham SM, Hoffmann HH, Simonson TM, Thompson BH. Evaluation of temporal and facial osteomyelitis by simultaneous In-WBC/Tc-99m-MDP bone SPECT scintigraphy and computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 1995;113(1):36-41.
29. Casali M, Lauri C, Altini C, Bertagna F, Cassarino G, Cistaro A, et al. State of the art of 18F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging*. 2021;9(4):299-339.
30. Kulkarni SC, Padma S, Shanmuga Sundaram P. In the evaluation of patients with skull base osteomyelitis, does 18F-FDG PET CT have a role? *Nuclear Medicine Communications*. juin 2020;41(6):550.
31. Stern Shavit S, Bernstine H, Sopov V, Nageris B, Hilly O. FDG-PET/CT for diagnosis and follow-up of necrotizing (malignant) external otitis. *Laryngoscope*. avr 2019;129(4):961-6.
32. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. août 2017;44(Suppl 1):97-110.
33. van der Geest KSM, Treglia G, Glaudemans AWJM, Brouwer E, Sandovici M, Jamar F, et al. Diagnostic value of [18F]FDG-PET/CT for treatment monitoring in large vessel vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 nov 2021;48(12):3886-902.
34. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 sept 2018;45(10):1816-31.

AUTEUR(E) : Nom : LECOLIER

Prénom : Lucie

Date de soutenance : 02/10/2024

Titre de la thèse : Apport de la TEP au 18-FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique des otites nécrosantes externes

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : *Médecine nucléaire*

DES + FST/option : *Médecine nucléaire*

Mots-clés : TEP ; FDG ; Otite nécrosante externe ; Antibiothérapie

Résumé :

Objectif : La durée du traitement par antibiotiques des otites nécrosantes externes (ONE) et leurs critères d'arrêts sont aujourd'hui non codifiés. L'objectif de notre étude est d'évaluer les performances de la TEP au [18F]FDG pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des ONE et de rechercher des critères d'interprétation pour faciliter la prise de décision clinique.

Méthode : Nous avons inclus rétrospectivement les patients pris en charge pour une ONE entre 2016 et 2024, ayant bénéficié d'une TEP au bilan initial puis 4 à 9 semaines après le début de l'antibiothérapie. Les données cliniques initiales et à la réévaluation ont été recueillies. Les images TEP ont été analysées visuellement et quantitativement avec recueil du SUVmax, TLG et VMT. Un score d'étendue pondéré à l'intensité de chaque région anatomique a été créé.

Résultats : Trente-neuf patients et 40 oreilles ont été inclus. Trente-deux (86%) prélèvements isolaient du *Pseudomonas aeruginosa*, dont 4 (12,5%) étaient résistants à la CIPROFLOXACINE ou au CEFEPIME. Vingt-neuf (72,5%) patients ont été traités par CEFTAZIDIME et CIPROFLOXACINE, avec une durée médiane de 6,9 semaines. Sur la TEP de réévaluation, 15 (27,5%) patients étaient visuellement en réponse complète, 17 (42,5%) en réponse partielle, 5 (12,5%) en stabilité et 3 (7,5%) en progression. La sensibilité et spécificité de l'analyse visuelle (intensité de fixation inférieure ou égale au métabolisme hépatique) pour le diagnostic de guérison étaient de 43% et 100% respectivement. Le paramètre le plus performant pour prédire la récurrence était le Δ étendue, avec une sensibilité et spécificité de 80% et 97,1% respectivement en utilisant un seuil de -4,3%, suivi du Δ TLG avec une sensibilité et spécificité de 80% et 94,3% respectivement en utilisant un seuil de -37,4%.

Conclusion : La TEP est performante pour évaluer la réponse thérapeutique des ONE, avec une excellente spécificité mais une faible sensibilité de l'analyse visuelle. Un complément par analyse quantitative est utile pour départager les réponses partielles satisfaisantes ou insuffisantes.

Composition du Jury :

Président : HUGLO Damien

Assesseurs : TOULEMONDE Philippine ; THILL Pauline

Directeur de thèse : DELABY Gauthier

