

UNIVERSITE TOULOUSE III- PAUL SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016

2016 TOU3 1596

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Claire GUERVENO

Le 7 octobre 2016

« Contribution de la tomographie par émission de positons dans le bilan étiologique des fièvres prolongées inexplicées et des syndromes inflammatoires inexplicés chez le sujet âgé de 75 ans et plus »

Directeur de thèse : Dr. Laurent Balardy

JURY

Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Président
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX	Assesseur
Madame le Professeur Fatemeh NOURHASHEMI	Assesseur
Monsieur le Docteur Laurent BALARDY	Suppléant
Madame le Docteur Muriel ALVAREZ	Membre invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSART M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOLVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY J.J.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP.
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF.

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHIER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIÉ Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jili	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUIET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Sailer,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Même si nous n'avons pas eu l'occasion de travailler directement ensemble (et je le regrette), vous avez pris le temps de me conseiller et de m'aider tout au long de ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Madame le Professeur Nourashemi,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis heureuse de rejoindre le pôle de gériatrie et j'espère avoir l'occasion de pouvoir travailler avec vous.

Monsieur le Professeur Payoux,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury et d'apporter votre expertise médical.

Monsieur le Professeur Delobel,

Merci sincèrement d'être présent ce soir dans ce jury. Depuis le début, je suis toujours impressionnée par l'immensité de tes connaissances, ton sens clinique et ta patience. Calme, restant proche de son équipe, toujours présent pour répondre à nos questions, toujours enthousiaste et impliqué pour les patients. J'ai beaucoup appris grâce à toi et j'ai encore beaucoup à apprendre.

Monsieur le Docteur Balardy,

Merci de m'avoir proposé ce travail de thèse, merci de m'avoir supporté tout du long, merci de ne pas avoir craqué malgré les mille et un messages, mails ou sms envoyés pour discuter de la thèse. Mais surtout merci pour tout ce que tu m'as appris quand je suis venue au secteur B. Ta gentillesse, ta confiance, ton empathie envers les autres, ton humilité m'ont beaucoup touché. Ton sens clinique incroyable, ta capacité de réflexion m'ont toujours impressionné. Je suis heureuse de venir continuer travailler à tes côtés et dans cette merveilleuse équipe du secteur B. Il faut juste que je prévois une réserve de stylos, stéthoscopes et autres objets disparaissant mystérieusement au secteur B !

Madame le Docteur Alvarez,

Je ne sais pas si je trouverai les mots exacts pour te dire combien je suis heureuse de t'avoir rencontré et d'avoir pu travailler avec toi. J'admire tout en toi : ton expérience, ton engagement, ton humanité auprès des patients et des familles, ta capacité à faire sourire les gens et à motiver les troupes (en avant Guingamp !!) Tu es passionnée et passionnante. Tu prends toujours le temps pour les internes et les étudiants. Tu prends toujours le temps de t'asseoir auprès du patient pour parler. Et puis il y a les moments de folie, les discussions littéraires et cinématographiques, les débats sportifs (ASM is the best forever...), les moments de rangement (ne JAMAIS laisser trainer ses feuilles de transmissions...). Tu es un médecin et une personne exceptionnelle. Merci. Merci pour tout Muriel.

A ma famille, amis et collègues,

A mon frère, pour tous ces fous rires ensemble, les blagues débiles que tu m'as faites subir et les cours de self défense qui tournent au carnage. A tous ces moments partagés et au futur avec Cécile et la petite Eryne.

A ma syster, on a grandi ensemble, on s'est chamaillé, on s'est réconcilié. J'ai voulu tant te ressembler puis ensuite me démarquer. Tu as essuyé mes larmes de chagrin, tu m'as poussée à aller toujours plus loin. Même au fin fond du Canada tu as toujours été là pour moi. Tu es ma grande sœur. Un lien unique, merveilleux, puissant. Pour te dire tout ce que je ressens, j'emprunterai à James Isodora une phrase « une sœur est un cadeau pour le cœur, un ami pour l'esprit, un fil d'or au sens de la vie ». Merci à Doudou pour ton humour décapant et à mes petites nièces d'être aussi mimi.

A mes parents,

Papa, tu m'as appris la rigueur, la persévérance, la conscience professionnelle. Tu m'as appris à m'intéresser à tout sujet. Et même si j'ai beaucoup lutté, j'écoute moi aussi maintenant France inter et regarde même des documentaires sur Arte ! (comme quoi tout est possible !)

Maman, d'aussi loin que je puisse me souvenir, tu as toujours été là pour nous. Prête à traverser la France, à se lever en pleine nuit, juste pour nous. Pour nous soutenir, nous consoler, nous faire rire. Tu nous as appris la tolérance, à écouter les autres, à aller de l'avant et d'apprécier les moments simples de la vie. Il n'y a pas de mots suffisamment puissants pour te dire combien je t'aime ma maman. Et quelles que soient les épreuves à venir, nous serons tous là pour toi.

A mamie, tu es un peu notre phare dans la tempête. Pour les parties endiablées de rami, les conseils toujours avisés et le fameux caribou pour remonter le moral ! J'aimerais tellement prendre plus de temps pour être avec toi, t'entendre parler des belles histoires d'avant. Pour tous les moments à venir.

A Papy Roger, tu es parti beaucoup trop tôt. J'ai appris à te connaître à travers les histoires, tes peintures. Beaucoup de mes choix ont été guidés par qui tu étais.

A Papy Jean, tu m'as appris l'amour de la terre, du sport et du vin. J'aurai tant aimé que tu sois présent ce soir. Tu me manques !

A mes oncles et tantes et cousins, la famille, c'est sacré ! Il nous reste beaucoup d'années, de repas de famille et de soirées à partager. Merci les tatas (Dodo, Linou et MARRAINE) pour tous les récits et photos des voyages que vous avez fait et qui nous ont fait tant rêver petits.

Aux vieux de la vieille (Matt, Nadou, Sabou, Stellou, Emeline, Mélo, Stellou, Brice)

Amis un jour, amis pour toujours. Plus de 15 ans d'amitié et vous êtes toujours là. Malgré la distance et nos emplois du temps du ministre. Vous êtes extraordinaires. Les années collège-

lycée passées ensemble ont été mémorables et celles à venir le promettent également. Je vous adore tellement.

A la dream team de la fac,

Parce que sans vous, la vie serait trop triste. Parce qu'on a tellement partagé de moments : la préparation du concours, les soirées, les doutes, les voyages au bout du monde. Parce qu'avec vous, tout est possible, tout est facile. Pas de tabou. Nos voyages sont une bouffée de liberté et j'ai hâte qu'on les reprenne...

A Elise, mon coup de foudre d'amitié, à ta chouquette à venir très bientôt...

A Lorraine, enfin j'ai trouvé une fan de rugby, tennis et Stargate (et qui cuisine en plus comme une déesse)

A Laure, ma binomette, pour ton sourire et ta spontanéité de Lozérienne

A Laure, parce que sans toi, je ne serai sûrement pas venue à Toulouse. A la nuit de la chouette, aux soirées guitare et vin de noix et à la découverte du monde botanique.

Aux Toulousains,

A Marie, ma super cointerne de rhumato, squasheuse redoutable et toujours partante pour expérimenter de nouvelles activités.

A Cedrik, parce que ça fait tellement du bien de chanter à tue-tête les chansons de Walt Disney avec quelqu'un...

A Lieselot et Yann, pour toutes les soirées repas/jeux faites et à venir, pour votre accueil si chaleureux (et même au Canada on viendra squatter !)

A Marie la dijonnaise, à notre rencontre à l'internat de Rangueil et aux futures weekends de découverte du pays bourbonnais.

A Laetitia mon ancienne coloc, les 6 mois à l'internat de Rangueil ont été plus que festifs. Merci pour cette belle aventure de coloc. Plein de bonheur dans ta vie.

Aux Rangueillois (Thibaut, Marie, Camille et Céline et tous les autres, vous êtes trop nombreux pour tous vous citer !!!), pour ce 1^{er} semestre à l'internat de Rangueil. Apéro, soirée et découverte de Toulouse. Parce que même en rentrant à 23h, il y avait toujours quelqu'un pour parler et décompresser. Parce que on a bien profité !!

A la bande des non médecines (Flo, Marie, Virginie, Lucas, Stéphanou, Guillaume, Emilie, Fabrice, Fabien et Amandine and co), vous êtes de sacrés loulous. Je suis bien contente de vous avoir rencontré : aux pétégolades, aux DIY, aux barbecues que j'ai souvent raté mais je vais me rattraper maintenant !

Aux Occitans, parce que cet été à Auch a juste été incroyable grâce à vous tous. 6 mois de rêve ensemble à rire et s'amuser. Pensée spéciale à MCJ et Jean-Michel, mes 2 compatriotes auvergnats : il y a eu des moments difficiles pendant cet été mais grâce à votre bonne humeur, votre complicité et votre humour sans faille, on a tout surmonté. Vous êtes juste extraordinaires. A notre amitié, aux randos et au saint-nectaire...

A mes co-internes : Adeline, Bérangère, Marie, Stéphanie, Huong, Sophie, Thibault, Noémie, Jérémie, Karen, Xavier, Juliette, Nicolas, Lucile, Momo, Amandine, MCJ, Mathias, Lucie, Morgane, Youssef, Julien, JK, Carole, Benoit l'aveyronnais, Benoit dit BB, Chloé, Béranger, Stella, Sébastien, Albanie, Anaïs, Guillaume et Alexis.

J'ai eu une chance incroyable de vous avoir rencontré pendant mes stages. Vous avez tous été fantastiques. Toujours là pour remonter le moral, pour s'aider, pour rigoler ou prendre l'apéro !!

Mention spéciale à Xavier qui a dû me supporter 3 fois !

Momo, trop contente d'avoir pu apprendre à te connaître vraiment.

Palme du meilleur cuistot est sans conteste à BB. Palme du meilleur blagueur à Juju l'aveyronnais (souvenir mémorable du labo P3...). Palme de la meilleur confidente est bien sur ma MCJ.

A tous les internistes (les grands et les petits). A ceux et celles que je vais avoir comme internes, soyez indulgent !!

A la famille de Baptiste, pour votre bonne humeur, votre accueil chaleureux et votre enthousiasme débordant.

A toutes les équipes rencontrées (médecin, infirmière, aide-soignant, ASH, secrétaires...)

A Joseph Ducuing, mon tout 1^{er} stage. Quelle équipe ! Malgré les heures tardives de sortie de stage, je n'en garde que de beaux souvenirs ! Médecine humaine, médecine conviviale. Merci à toute l'équipe, j'ai beaucoup appris en tant que bébé interne. Pour les formidables soirées et pour ce bel esprit où tout le monde a le droit et doit être soigné.

Au secteur B, Clément, Stéphanie, Laurent et Delphine et toute l'équipe. Vous êtes incroyables tous. Motivés, intéressés, toujours investis auprès du patient, à leur écoute. C'est un peu le monde des bisounours ce secteur B. Ne changez rien. Je sais que je vais beaucoup apprendre à vos côtés. J'ai hâte.

Au SMIT : après 3 stages passés ensemble, c'est un peu comme chez moi le SMIT ! Merci à toute l'équipe du 1^{er} comme du 3^{ème} et du 4^{ème} pour les nombreuses heures passées à travailler ensemble, les fous rires, les pauses gouter, les coups de gueules, les encouragements et les blagounettes. Et oui comme je vous adore, je reviendrais vous embêter encore un peu !

Guillaume, nous n'avons pas eu trop l'occasion de travailler ensemble mais ce n'est que partie remise.

Lydie, une de mes 1^{ères} chefs ! Efficace, drôle, c'est un plaisir de travailler avec toi.

Alexa, tu as été ma chef de clinique puis ma PH. Tu es toujours aussi adorable, prenant soins de nous, de nos états d'âme, un peu comme une grande sœur. Ne change rien !

Pr. Marchou, merci de vos enseignements sur la médecine.

Pr. Massip, merci pour votre soutien et vos encouragements. Vous continuez à nous transmettre l'amour du patient et du sens clinique. Toujours dans la bonne humeur avec une petite histoire pour agrémenter l'ensemble.

A Lucie, tu es vraiment une chef excellente, avec toi les visites sont un vrai bonheur entre chanson, danse, répliques incontournables et prise en charge toujours globale, humaine du patient.

A Marine, j'adore ton côté à fond dans la médecine, toujours bien carré et cadré mais aussi le côté à fond dans la non médecine.

A Auch, grâce à vous j'ai retrouvé la médecine que j'aimais. Un semestre un peu difficile parfois mais tellement riche en expérience et en apprentissage. Merci Sophie, Karine, Willie. Pensée spéciale à la formidable équipe de secrétaire.

Au service du Pr. Alric, merci pour ce semestre très enrichissant. Oui, Nicolas tu restes mon chef de clinique préféré et votre duo avec Thibault restera légendaire. Merci beaucoup Pr. Alric pour tout ce que vous m'avez enseigné et pour la gentillesse et votre soutien dans les moments difficiles rencontrés. Je vous en suis profondément reconnaissante.

Merci à l'équipe d'épidémiologie et au Dr. Huo Yung Kai pour l'aide précieuse apportée au cours de ce travail.

Merci à la formidable équipe de relecture de gériatrie et aux conseils avisés (Delphine, Dr. Gerard, Dr. Balardy, Martin).

A toi. Parce que notre rencontre a été inattendue. Parce que tu es resté malgré la période difficile alors qu'on se connaissait à peine et que je ne t'ai jamais dit combien cela m'avait touché. Parce que tu es là même après la néphro, les gardes, les astreintes, les sorties tardives de stage. Parce que tu commences même à comprendre les blagues de médecine. Tu me soutiens chaque jour à ta manière, tu me fais rire et rêver. Pour la Nouvelle-Zélande, les kiwis et le cadbury. Pour tous ces futurs rêves à vivre ensemble. « Aimer c'est savoir dire je t'aime sans parler ». Victor Hugo

Serment d'Hippocrate :

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

« Vis comme si tu devais mourir demain. Apprends
comme si tu devais vivre toujours »

Ghandi

Table des matières

1	Liste des abréviations	16
2	Introduction.....	18
3	Matériel et méthode	21
3.1	Caractéristique de l'étude :	21
3.2	Objectifs :	21
3.3	Critères d'évaluation :	21
3.4	Sélection des patients	22
3.5	Recueil de données :	24
3.6	Diagnostic final :	25
3.7	Analyses statistiques :	25
4	Résultats.....	27
4.1	Résultats généraux :	27
4.2	Caractéristiques de la population :	28
4.2.1	Données sociodémographiques :	28
4.2.2	Terrain :	28
4.2.3	Traitement antérieur :	28
4.2.4	Motif d'hospitalisation :	28
4.2.5	Présentation clinique.....	28
4.2.6	Réalisation de la TEP :	29
4.3	Bilan effectué avant la réalisation de la TEP :	29
4.3.1	Bilan biologique standard :	30
4.3.2	Bilan infectiologique:	30
4.3.3	Bilan immunologique :	32
4.3.4	Bilan iconographique:	33
4.3.5	Bilan endoscopique et biopsies réalisées :	34
4.3.6	Autres investigations:	35
4.3.7	Au total :	35
4.4	Diagnostic final :	36
4.5	Objectif principal :	37
4.5.1	Résultats généraux :	37
4.5.2	TEP anormales contributives :	38
4.5.3	TEP anormales non contributives :	39
4.5.4	TEP normales :	39

4.6	Objectif secondaire :.....	40
4.7	Facteurs prédictifs de la TEP contributive :.....	40
4.8	Suivi des patients :.....	42
5	Discussion.....	44
6	Conclusion.....	55
7	Références bibliographiques.....	56
8	Annexes.....	62
8.1	Annexe 1: Exemple d’algorithme de stratégie diagnostique des FPI proposé par Mulders-Manders en 2015.....	62

1 Liste des abréviations

ACAN	Anticorps Anti-Nucléaire
ACE	Antigène Carcino-Embryonnaire
ANCA	Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
Anti-CCP	Anti Peptides Cycliques Citrullinés
APC	Avec Produit de Contraste
BAT	Biopsie de l'Artère Temporale
BGSA	Biopsie des Glandes Salivaires Accessoire
BK	Bacille de Koch
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CRP	C Réactive Protéine
DNA	Desoxyribonucleic acid
EBV	Epstein-Barr Virus
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECBC	Examen Cytobactériologique des Crachats
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
ENA	Extractable Nuclear Antigen
EPP	Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
ETT	Echographie Trans-Thoracique
ETO	Echographie Trans-Œsophagienne
FDG	Fluoro-Desoxy-Glucose
FOGD	Fibroscopie Gastroduodénale
FPI	Fièvre Prolongée Inexpliquée
FR	Facteur Rhumatoïde
IDR	Intra-Dermo-Réaction
IEPP	Immuno-Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LDH	Lactate Déshydrogénase
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
MINI	Maladie Inflammatoire Non Infectieuse
NFS	Numération Formule Sanguine
OR	Odd Ratio
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPR	Pseudo-Polyarthrite Rhizomélique
PR	Polyarthrite Rhumatoïde

PSA	Prostate Specific Antigen
SII	Syndrome Inflammatoire Inexpliqué
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TSH	Thyroid Stimulating Hormon
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive
VS	Vitesse de Sédimentation

2 Introduction

Les Fièvres Prolongées Inexpliquées (FPI) et les Syndromes Inflammatoires Inexpliqués (SII) représentent des motifs de consultation et d'hospitalisation fréquents en Médecine Interne. Leur prévalence dans la population générale est évaluée à 2.9% (1,2) avec une mortalité variant entre 3 et 7% dans la littérature (3–5). Le taux de cas non diagnostiqué très élevé (36-50%) (5,6) nécessite de redéfinir notre stratégie diagnostique et d'évaluer notamment le recours précoce à une imagerie métabolique.

En 1961, Petersdorf et Benson définissent la FPI par une température supérieure à 38.3°, évoluant depuis plus de trois semaines dont la cause reste indéterminée après une semaine d'hospitalisation avec des investigations appropriées (7). Ces critères sont révisés en 1991 par Durack et Street (8). La durée d'hospitalisation est raccourcie à trois jours ou remplacée par trois consultations. Ils individualisent quatre sous-groupes de FPI dont la prise en charge est différente: la FPI du patient vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la FPI du patient neutropénique, la FPI nosocomiale et la FPI classique. Cette définition va encore évoluer par la suite sans toutefois trouver de réel consensus à ce jour. Le critère de durée tend à être remplacé par un bilan initial clinique, biologique et iconographique ne permettant pas l'orientation diagnostique. Celui-ci comprend à minima une radiologie thoracique, une échographie abdominale, une intradermo-réaction (IDR) et un prélèvement sanguin avec une numération de la formule sanguine (NFS), des plaquettes, une vitesse de sédimentation (VS), une C réactive protéine (CRP), un ionogramme sanguin, une urée, une créatinémie, une ferritinémie, un bilan hépatique, des lactates déshydrogénases (LDH), une électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP), un bilan immunologique avec des anticorps anti-nucléaires (ACAN) et des facteurs rhumatoïdes (FR), un bilan infectiologique avec trois paires d'hémocultures et un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) (9).

Le SII est une entité proche de la FPI avec une démarche diagnostique et un spectre étiologique identique. Vanderschuren propose une définition en 2009 basée sur une augmentation des paramètres inflammatoires à au moins trois reprises (avec une CRP > 30 mg/l ou une VS > âge/2 pour les hommes ou VS > (âge+10)/2 pour les femmes), durant plus de trois semaines, avec une température < 38.3° et sans diagnostic après trois jours d'hospitalisation ou trois consultations itératives (10).

Plus de 200 étiologies possibles ont été rapportées dans la littérature pour ces deux entités. Elles sont réparties en quatre principales catégories: infectieuse, néoplasique, inflammatoire et diverse (6). Il s'agit plus souvent d'une présentation atypique d'une maladie fréquente que d'une véritable maladie rare. Le spectre étiologique des FPI s'est modifié au cours des années. Les dernières études montrent une diminution des causes infectieuses et néoplasiques et une progression des maladies inflammatoires non infectieuses (MINI) (11,12).

Malgré les avancées médicales de ce siècle, la proportion des cas non diagnostiqués des FPI et SII reste toujours très élevée. La stratégie diagnostique repose actuellement sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux associé à un bilan biologique et des examens d'imagerie. S'il n'existe pas de recommandation officielle sur cette démarche diagnostique dans la population générale, les algorithmes récents proposent de plus en plus la tomographie par émission de positons (TEP) comme examen d'imagerie de deuxième intention (9,13,14). Il s'agit d'une technique d'imagerie fonctionnelle fondée sur l'augmentation de la consommation de glucose dans les cellules inflammatoires. La TEP peut ainsi détecter les affections néoplasiques, inflammatoires ou infectieuses à l'origine des FPI et/ou SII. Le recours à cette imagerie dans les bilans étiologiques des FPI et SII s'est donc développé depuis les années 2000. Plus de 30 études, essentiellement rétrospectives, ont évalué l'intérêt de la TEP dans ce contexte. Le caractère contributif de la TEP dans le bilan diagnostique des FPI et SII est très variable d'une étude à l'autre allant de 16% à 96% des cas (15,16). La grande majorité de ces publications porte sur une population de sujets adultes avec une moyenne d'âge inférieure à 50 ans (17,18). La population gériatrique reste quant à elle largement sous représentée. La valeur seuil de l'âge pour définir une personne âgée est estimée le plus souvent à 65 ans ne correspondant pas à la réalité gériatrique

Ainsi, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à l'apport de la TEP dans le bilan des FPI et SII chez les sujets âgés. Les articles portant sur les FPI et SII chez les personnes âgées sont par ailleurs également très peu nombreux. La population gériatrique reste très particulière du fait de sa grande hétérogénéité, de la prévalence importante de comorbidités et de syndromes gériatriques (dénutrition, troubles cognitifs...). Ces éléments conditionnent une moindre tolérance aux explorations complémentaires et aux hospitalisations entraînant une perte d'autonomie fonctionnelle, un syndrome confusionnel ou autre complication (19,20). Les conséquences potentielles d'un SII ou d'une FPI semblent donc particulièrement péjoratives pour cette population. Le spectre étiologique des FPI chez les sujets âgés semble de plus sensiblement différent de la population générale (21). La tuberculose domine les étiologies infectieuses (22,23). La polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Horton sont les pathologies inflammatoires non infectieuses les plus fréquentes (24). La présence de néoplasie est variable selon les études entre 4.5 et 29% (1,25,26). Enfin, la présentation de ces pathologies est le plus souvent atypique. Les symptômes sont non spécifiques ou difficiles à interpréter en raison des comorbidités multiples.

La fragilité de cette population, leur faible réserve physiologique et leur tolérance moindre aux investigations poussent à obtenir un diagnostic rapide. La prise en charge des FPI ou SII chez le sujet âgé nécessite donc une stratégie diagnostique adaptée axée sur une hospitalisation de courte durée, un nombre limité d'exams complémentaires et peu invasifs. La TEP apparaît comme un outil diagnostique pouvant correspondre à ces critères.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'apport diagnostique de la TEP dans le bilan des FPI et SII chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'apport diagnostique de la TEP après la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste (TDM TAP APC) non contributif et d'identifier les facteurs associés à une TEP contributive.

3 Matériel et méthode

3.1 Caractéristique de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée au centre hospitalier universitaire(CHU) de Toulouse du 21/07/2008 au 31/07/2014.

3.2 Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'apport diagnostique de la TEP dans le bilan étiologique des FPI ou SII chez le sujet âgé de 75 ans et plus en pratique courante.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer l'apport diagnostique de la TEP après réalisation d'un TDM TAP APC non contributif dans le bilan des FPI et SII, chez le sujet âgé de 75 ans et plus.
- D'identifier les facteurs associés à une TEP contributive.

3.3 Critères d'évaluation :

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal est le caractère contributif de la TEP dans le bilan des FPI et des SII chez les sujets âgés de 75 ans et plus, évalué après une double lecture en aveugle par un clinicien et un médecin nucléariste.

Une TEP est considérée comme contributive au diagnostic si l'hyperfixation décrite est en lien avec le diagnostic final ou si elle a conduit à la réalisation d'autres examens complémentaires aboutissant au diagnostic final.

Une TEP est considérée comme non contributive si l'hyperfixation décrite n'est pas en lien avec le diagnostic final ou si aucun diagnostic n'a pu être posé ou si l'examen est jugé normal.

Une TEP est considérée comme normale en l'absence d'hyperfixation décrite ou si l'hyperfixation est présente dans les zones physiologiques.

Une TEP est considérée comme anormale si l'hyperfixation décrite est en dehors des zones physiologiques.

Critère de jugement secondaire :

Le premier critère de jugement secondaire est le caractère contributif de la TEP dans le bilan des FPI et des SII chez les sujets ayant bénéficié en première intention d'un TDM TAP APC non contributif.

Un scanner est considéré comme non contributif quand il ne présente aucune anomalie ou lorsque les anomalies décrites ne sont pas en lien avec le diagnostic final ou n'ont pas conduit à des explorations complémentaires.

Pour répondre au deuxième objectif secondaire, les liens entre le caractère contributif de la TEP et les variables suivantes sont explorés : âge, sexe , terrain (présence de matériel, diabète, antécédent de néoplasie de plus de cinq ans), motif d'hospitalisation, présence de fièvre, présence d'adénopathie, d'hépatomégalie ou de splénomégalie, existence d'une corticothérapie lors de la réalisation de la TEP, durée des symptômes, délai de réalisation de la TEP, VS, CRP, taux de fibrinogène, ferritinémie et LDH. Le choix initial de ces variables a été basé sur la pertinence clinique et les données de la littérature.

3.4 Sélection des patients

La sélection des patients a été réalisée à partir des données du service de radiologie du CHU de Toulouse. Dans un premier temps, le service de médecine nucléaire nous a fourni la liste des patients de 75 ans et plus ayant bénéficié d'une TEP du 21/07/2008 au 31/07/2014. Nous avons réalisé une première sélection des patients à partir du logiciel radiologique Xplore en recherchant sur le bon de demande d'examen, les mots-clés « fièvre, fièvre prolongée ou inexplicite ou récurrente », « syndrome inflammatoire, syndrome inflammatoire persistant ou inexplicite ou prolongé », « inflammation », « altération de l'état général », « recherche de lymphome ou tuberculose ou foyer infectieux ou néoplasie ou vascularite ou aortite ou Horton ». N'ont pas été retenus d'emblée tous les bilans neurologiques avec TEP cérébrale uniquement, les bilans d'extension ou de réévaluation de néoplasie ou d'hémopathie.

Puis à partir des dossiers médicaux, nous avons réalisé une deuxième sélection basée sur les critères d'inclusions et d'exclusions définis. Les dossiers dont les données n'étaient pas exhaustives n'ont pas été retenus. En cas de doute sur l'inclusion d'un patient, son dossier était évalué par un second investigateur et discuté en réunion.

Les patients de l'étude ont été inclus selon les critères suivants :

- Sujet âgé de 75 ans et plus
- Présentant une FPI, une fièvre récurrente ou un SII avec ou sans fièvre
- Ayant bénéficié dans leur bilan étiologique d'une TEP

- Avec un recul évolutif minimal d'un an

Le SII est défini à partir des critères de Vanderschueren de 2009 :

- Un syndrome inflammatoire persistant depuis plus de trois semaines
- Sans diagnostic après trois jours de bilan en hospitalisation ou trois consultations externes
- Avec ou sans fièvre objectivée

La FPI est définie selon les critères révisés de Durack et Street en 1991:

- Une fièvre persistante depuis plus de trois semaines
- Avec une température supérieure à 38.3°
- Sans diagnostic après trois jours de bilan en hospitalisation ou trois consultations externes

La fièvre récurrente répond aux critères de Knockaert de 1993 :

- Fièvre répondant aux critères de FPI
- Avec un intervalle libre de 15 jours minimum entre les accès fébriles avec apparente rémission
- Au moins trois accès fébriles

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patients suivis pour une néoplasie ou une hémopathie active
- Patients immunodéprimés :
 - Statut VIH connu,
 - Neutropénie avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³ pendant au moins une semaine sur les trois derniers mois avant le début des symptômes,
 - Hypogammaglobulinémie connue,
 - Sous traitement immunosuppresseur au long cours ou corticothérapie à plus de 10 mg/jour de prednisone ou équivalent pendant plus deux semaines dans les trois mois avant le début des symptômes.
- Patients présentant un SII ou une FPI d'origine nosocomiale.

Ont été exclus également tous les patients aux antécédents de néoplasie datant de moins de cinq ans (seuil au-dessus duquel le patient est habituellement considéré en rémission), tous les patients admis pour bilan d'extension ou de suivi de leur néoplasie ou hémopathie.

N'ont pas été exclus en revanche les patients présentant des hémopathies chroniques comme les myélodysplasies ou les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) sans traitement ou traitées uniquement par érythropoïétine et transfusion.

3.5 Recueil de données :

Pour chaque patient, nous avons recueilli les données concernant :

- les caractéristiques cliniques : âge, sexe, profession antérieure, antécédent, traitement antérieur et actuel, date du début des symptômes, signes fonctionnels et cliniques associés,
- le bilan biologique standard : NFS, plaquette, VS, CRP, ferritinémie, fibrinogène, créatinémie, bilan hépatique, hormone thyroïdienne (TSH), LDH, EPP,
- les marqueurs tumoraux : antigène spécifique de la prostate (PSA) et antigène carcino-embryonnaire (ACE),
- le bilan immunologique : ACAN, ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles), anticorps anti-ENA (anti extractable nuclear antigen), anticorps anti-DNA (desoxyribonucleic acid), anticorps anti-CCP (anti peptides cycliques citrullinés), FR, complément, enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), cryoglobulinémie, immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques (IEPP),
- le bilan bactériologique : hémoculture, ECBU, examen cytobactériologique des crachats (ECBC), IDR, Quantiféron®, recherche de bacille de Koch (BK) dans les crachats et urines, PCR *Tropheryma whipplei*, sérologie fièvre Q, Bartonella, Brucella, Lyme, syphilis, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*,
- le bilan virologique : sérologie du virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), du cytomégalovirus (CMV), de l'Epstein Barr virus (EBV), du VIH et du parvovirus B19,
- le bilan iconographique : radiologie thoracique, échographie abdominale, échographie trans-thoracique (ETT), échographie trans-oesophagienne (ETO), imagerie par résonance magnétique (IRM), scintigraphie, échographie doppler, TDM,
- les endoscopies et biopsies : biopsie ostéo-médullaire (BOM), biopsie de l'artère temporale (BAT), biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA), fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsie ganglionnaire, fibroscopie gastroduodénale (FOGD) et coloscopie,
- les autres examens réalisés : ponction lombaire, myélogramme, électromyogramme,
- le diagnostic final retenu, le traitement mis en place et l'évolution.

Ces paramètres ont été obtenus à partir des dossiers médicaux et des différents logiciels informatiques (Fusion, Orbis, SRI, Viewer).

Les données concernant la TEP ont été recueillies auprès du service de médecine nucléaire du CHU de Toulouse. Chaque examen a été interprété initialement par un médecin nucléariste expérimenté. Les conclusions des examens ont été ensuite classées en : « TEP anormale », « TEP contributive au diagnostic » et « TEP non contributive » par un clinicien et un médecin nucléariste séparément en aveugle. Les résultats ont été confrontés

secondairement. En cas de discordance d'évaluation, le recours à une tierce personne (médecin clinicien) était réalisé.

L'ensemble des examens ont été réalisés sur le même appareil Siemens Biograph 6 TruePoint PET/CT selon un protocole standardisé. Chaque patient était à jeun depuis au moins six heures avant l'examen. Une activité de 2.6 MBq/Kg de 18 fluorodésoxyglucose (18-FDG) était injectée par voie intraveineuse. L'acquisition des images avait lieu après 60 minutes de repos. L'examen débutait par la réalisation d'un scanner de repérage suivi de l'acquisition tomoscintigraphique de la base du crâne jusqu'à mi-cuisse. Les images étaient ensuite reconstruites selon un algorithme itératif puis interprétées à partir des données brutes et corrigées.

3.6 Diagnostic final :

Le diagnostic final est celui retenu par le médecin référent, noté dans les courriers d'hospitalisation. Il n'est jamais uniquement basé sur les résultats de la TEP mais sur l'ensemble des données cliniques, microbiologiques, radiologiques et anatomopathologiques.

Nous avons classé le diagnostic final en cinq catégories : les infections, les néoplasies, les maladies inflammatoires non infectieuses, les causes diverses et les non diagnostiqués.

3.7 Analyses statistiques :

Les données ont été analysées en statistique descriptive pour l'objectif principal et le premier objectif secondaire. Les variables qualitatives ont été décrites en pourcentage et en effectif. Les variables quantitatives ont été exprimées sous la forme de moyenne et d'écart-type en cas de distribution normale ou de médiane et d'intervalle interquartile en cas de distribution asymétrique.

La recherche des facteurs prédictifs d'une TEP contributive a été réalisée à partir d'une analyse multivariée par régression logistique. Une analyse bivariée a été menée en premier lieu pour identifier ces facteurs. Un test de Chi² ou le test exact de Fisher pour les effectifs théoriques inférieurs à cinq ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et le test de Student pour comparer les moyennes d'une variable quantitative selon les catégories d'une variable qualitative. Si les conditions d'application du test de Student n'étaient pas respectées, le test de Mann-Whitney était alors utilisé. Les variables associées au caractère contributif de la TEP au seuil de 20% ont été intégrées dans le modèle multivarié. L'hypothèse de linéarité du risque a été vérifiée pour les variables quantitatives. Lorsque cette hypothèse n'était pas vérifiée, les variables quantitatives concernées ont été catégorisées selon la pertinence clinique, la distribution de la variable, les valeurs seuils du

laboratoire de biologie et selon les données de la littérature. Une procédure pas à pas descendante a été ensuite menée. La colinéarité entre les variables explicatives du modèle final a été recherchée à l'aide des valeurs des facteurs d'inflation de la variance. La qualité d'ajustement du modèle final a été vérifiée à l'aide du test de Hosmer et Lemeshow avec une recherche des interactions entre les variables explicatives.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata version 12 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

4 Résultats

4.1 Résultats généraux :

L'interrogation de la base de données du service de radiologie du CHU de Toulouse a retrouvé 2169 TEP réalisées du 21/07/2008 au 31/07/2014 pour des sujets âgés de 75 ans et plus. La lecture des comptes rendus a permis de sélectionner 296 dossiers vus en détails. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 90 patients ont été finalement inclus. L'ensemble du processus de sélection des patients est représenté sur la figure 1.

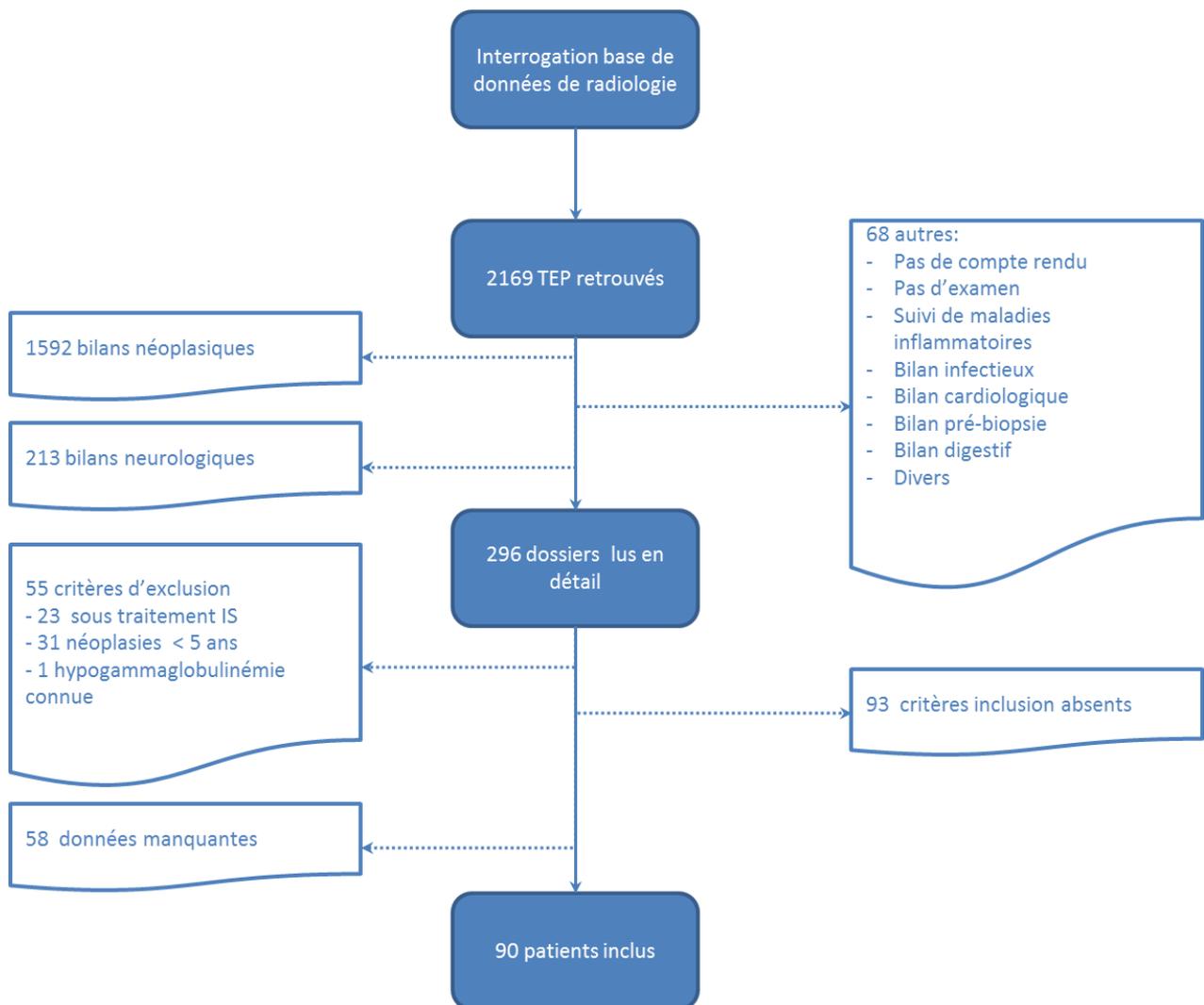


Figure 1 –Diagramme de flux de l'étude

4.2 Caractéristiques de la population :

4.2.1 Données sociodémographiques :

La population de l'étude se compose de 38 femmes et 52 hommes. L'âge médian est de 79 ans [78-83]. La profession antérieure est renseignée seulement pour 50 patients avec une prédominance d'ouvrier (16/50), d'agriculteur (8/50) et de cadre (8/50).

4.2.2 Terrain :

Un terrain spécifique est retrouvé dans 45 cas. Vingt-trois patients sont diabétiques. Vingt-neuf personnes sont porteuses de matériel étranger dont 7 prothèses vasculaires, 7 équipements cardiaques (valve ou pacemaker) et 18 prothèses articulaires. Un antécédent de néoplasie datant de plus de cinq ans est rapporté chez 14 sujets. Il s'agissait principalement de cancer d'origine digestive (3/14), cutanée (3/14) et prostatique (3/14) suivi de néoplasie du sein (2/14), vésicale (2/14) et ORL (1/14). Neuf patients sont suivis pour une hémopathie non traitée (1 maladie de Waldenström, 3 myélodysplasies, 2 LLC, 3 thrombocytémies essentielles). Un antécédent de maladie inflammatoire ou maladie auto-immune est noté pour neuf sujets : 1 spondylarthropathie ankylosante, 4 pseudo-polyarthrites rhizoméliques (PPR), 1 PR, 3 maladies de Horton dont 1 patient présentant à la fois un antécédent de maladie de Horton et de sarcoïdose.

4.2.3 Traitement antérieur :

Vingt-huit patients ont bénéficié d'un traitement antibiotique avant l'hospitalisation : celui-ci a été inefficace dans 21 cas et dans 7 autres cas, les symptômes ont récidivé à son arrêt. Un traitement par corticoïde a été initié chez 21 sujets avec une posologie et une durée de traitement variables selon les patients.

4.2.4 Motif d'hospitalisation :

Parmi les 90 patients, 61 ont consulté pour un SII, 22 pour une FPI et 7 pour une fièvre récurrente. Ils ont été admis principalement dans des services de médecine interne (52/90), d'infectiologie (21/90) et de gériatrie (12/90). Seuls huit sujets étaient suivis dans des hôpitaux périphériques, les 82 autres ont été hospitalisés ou vus en consultation au CHU de Toulouse.

4.2.5 Présentation clinique

La durée médiane des symptômes est de trois mois [2-6]. Le principal signe fonctionnel décrit par les patients de l'étude est l'asthénie (68/90) suivi de l'amaigrissement (52/90.) La fièvre n'est retrouvée que chez 43 patients. Les différents symptômes identifiés sont, par ordre décroissant, d'origine : rhumatologique (41/90), pneumologique (31/90), cardiologique (29/90), neurologique (25/90), cutanée (17/90) et digestive (16/90). Le tableau 1 détaille les principaux signes cliniques et fonctionnels présentés par l'ensemble des

patients. L'atteinte rhumatologique est la plus fréquente : polyarthralgies des petites et grosses articulations (16/90), atteinte des ceintures pelviennes et scapulaires (6/9), rachialgies (9/90) et myalgies (8/90). Seules cinq arthrites et trois ténosynovites ont été rapportées.

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Asthénie	68	75,6%
Amaigrissement	52	57,8%
Anorexie	48	53,3%
Polyarthralgie périphérique	16	17,8%
Autres	16	17,8%
Adénopathie	11	12,2%
Toux sèche	10	11,1%
Céphalée	10	11,1%
Douleur abdominale	7	7,8%
Dyspnée	6	6,7%
Trouble du transit	5	5,6%
Eruption cutanée	5	5,6%
Arthrite	5	5,6%
Trouble sensitif	4	4,4%
Prurit	4	4,4%
Hépatomégalie	4	4,4%
Splénomégalie	4	4,4%

Tableau 1 - Principaux signes cliniques et fonctionnels des patients par ordre décroissant de fréquence

4.2.6 Réalisation de la TEP :

Le délai médian de réalisation de la TEP à partir du début des investigations est d'un mois [1-3]. Sept patients ont bénéficié d'une TEP avant la réalisation d'un TDM. Neuf patients n'ont pas effectué de TDM : dans cinq cas la TEP est la seule imagerie faite, dans les quatre autres cas une radiologie thoracique ou une ETT ont au moins été réalisées. Dix-neuf sujets ont effectué la TEP alors qu'ils étaient sous corticoïde.

4.3 Bilan effectué avant la réalisation de la TEP :

Chaque patient a bénéficié d'un bilan initial avant la réalisation de la TEP associant à des degrés divers une biologie standard, un bilan infectiologique, immunologique, iconographique et des biopsies.

Aucun patient n'a bénéficié de l'ensemble des examens complémentaires préconisés en première intention dans le bilan des FPI et SII. Seuls trois patients ont réalisé ce bilan complet sans effectuer l'IDR.

4.3.1 Bilan biologique standard :

Vingt-deux patients présentent une anémie avec une hémoglobine inférieure à 10g/dl. Il existe une thrombocytose chez 10 personnes et une thrombopénie chez 13 autres. Une leucocytose est notée dans 28 cas et une leucopénie dans cinq. Seuls deux patients ne présentent pas de syndrome inflammatoire (CRP inférieure à 5 mg/l). La CRP médiane est de 61.9 mg/l [30.1-101]. Les autres paramètres inflammatoires ont été effectués chez 68 patients pour la VS, 47 pour le fibrinogène et 58 pour la ferritine. Le bilan hépatique est anormal dans 31 cas avec 10 cytolyses, 16 cholestases et 14 anomalies isolées. Quarante-deux EPP ont été réalisées dont 70 anormales. Les principaux résultats sont : 4 pics monoclonaux, 11 hypogammaglobulinémies et 31 examens en faveur d'un syndrome inflammatoire. Le tableau 2 synthétise les principales données biologiques du bilan standard des patients.

Paramètres biologiques (unité)	Normes	Médiane	Intervalle interquartile
Hémoglobine (g/dL)	11.5-16	11	10.1-12.2
Leucocyte (G/L)	4-10	8.6	6.7-11.2
Polynucléaire neutrophile (G/L)	2-7.5	6	4.6-8.3
Lymphocyte (G/L)	1.5-4	1.2	0.9-1.6
Plaquette (G/L)	150-450	278	210-364
CRP (mg/L)	<5	61.9	30.1-101
VS (mm/h)	<20-30	72	41.5-93.5
Fibrinogène (g/L)	2-4.0	5.5	4.9-6.4
Ferritinémie (µg/L)	30-400	579	225-1110
Créatinémie (mmol/L)	45-84	83	64-105
LDH (UI/L)	135-214	410.5	297-522
TSH (mUI/L)	0.27-4.2	1.5	0.9-3

Tableau 2 – Principaux paramètres biologiques des patients

4.3.2 Bilan infectiologique:

70 patients ont bénéficié d'au moins une paire d'hémocultures aérobie/anaérobie, 57 d'un ECBU et 37 d'un Quantiféron®. Toutes les hémocultures ont été stériles. Dix-sept ECBU sont revenus positifs mais sans lien avec la FPI. Trois Quantiféron® ont été positifs dont 2 cas où le diagnostic de tuberculose a été retenu secondairement. La figure 2 résume les différents examens complémentaires infectieux réalisés et leurs principaux résultats.

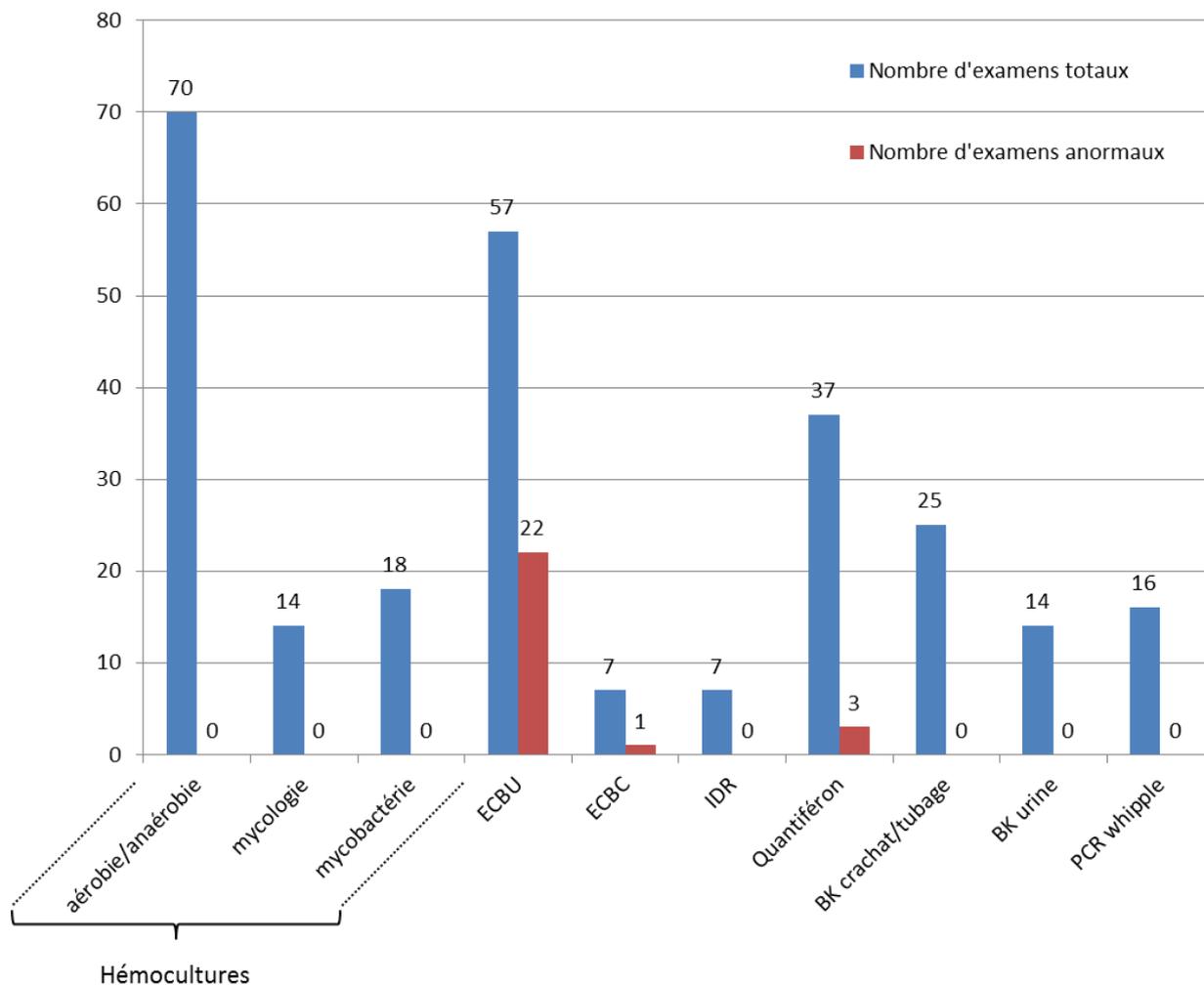


Figure 2 – Bilan infectieux réalisé

Pour compléter le bilan infectieux, des sérologies bactériennes et virales ont été prélevées chez respectivement 59 et 55 patients. Les trois examens les plus demandés étaient la sérologie fièvre Q (35/90), la sérologie Bartonella (22/90) et la sérologie Brucella (26/90) pour la bactériologie et la sérologie VIH (44/90), VHB (48/90) et VHC (46/90) pour la virologie. Aucune de ces sérologies n'a été contributive au diagnostic. Seules deux sérologies *Chlamydia pneumoniae* (IgM) sont revenues positives. Le reste des sérologies étaient soit négatives soit en faveur d'une immunisation ancienne (figure 3 et 4).

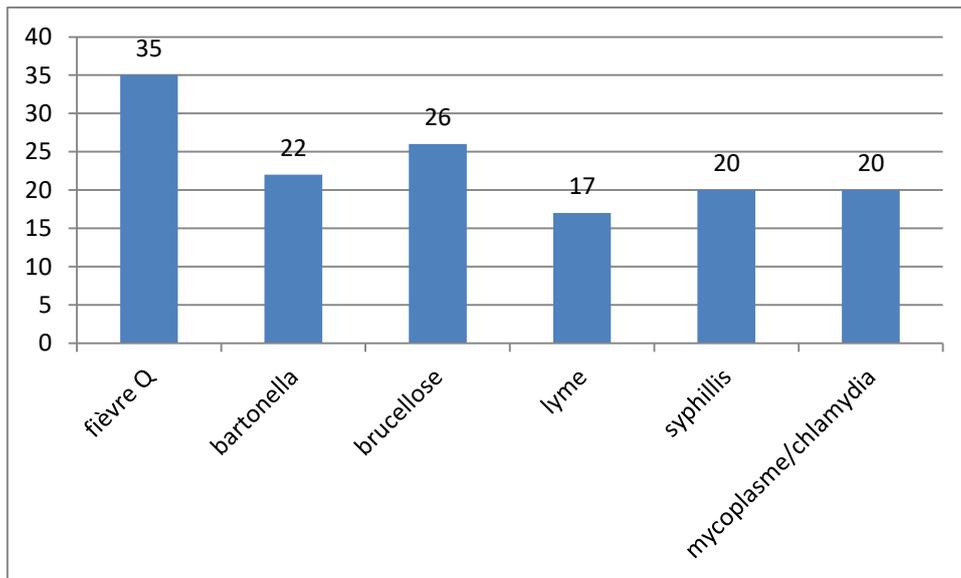


Figure 3 - Répartition des sérologies bactériennes

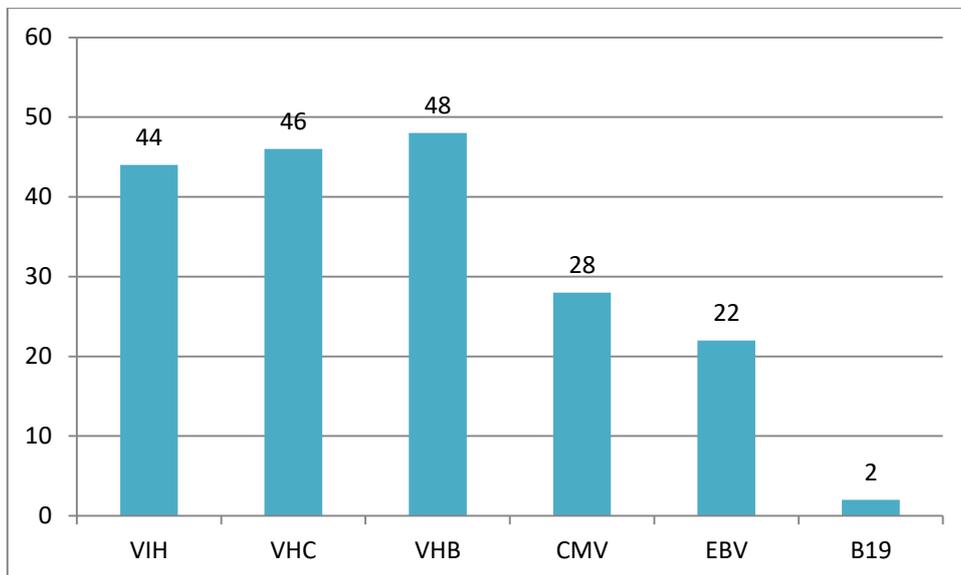


Figure 4 – Répartition des sérologies virales

4.3.3 Bilan immunologique :

Le bilan a été complété par des analyses immunologiques dans 83 cas avec une recherche prédominante sur les ACAN et les ANCA. Sur les 62 recherches d'ANCA, cinq sont revenues positives : dans deux cas, le diagnostic final correspond à une vascularite à ANCA. La figure 5 représente la répartition des examens immunologiques et leurs résultats.

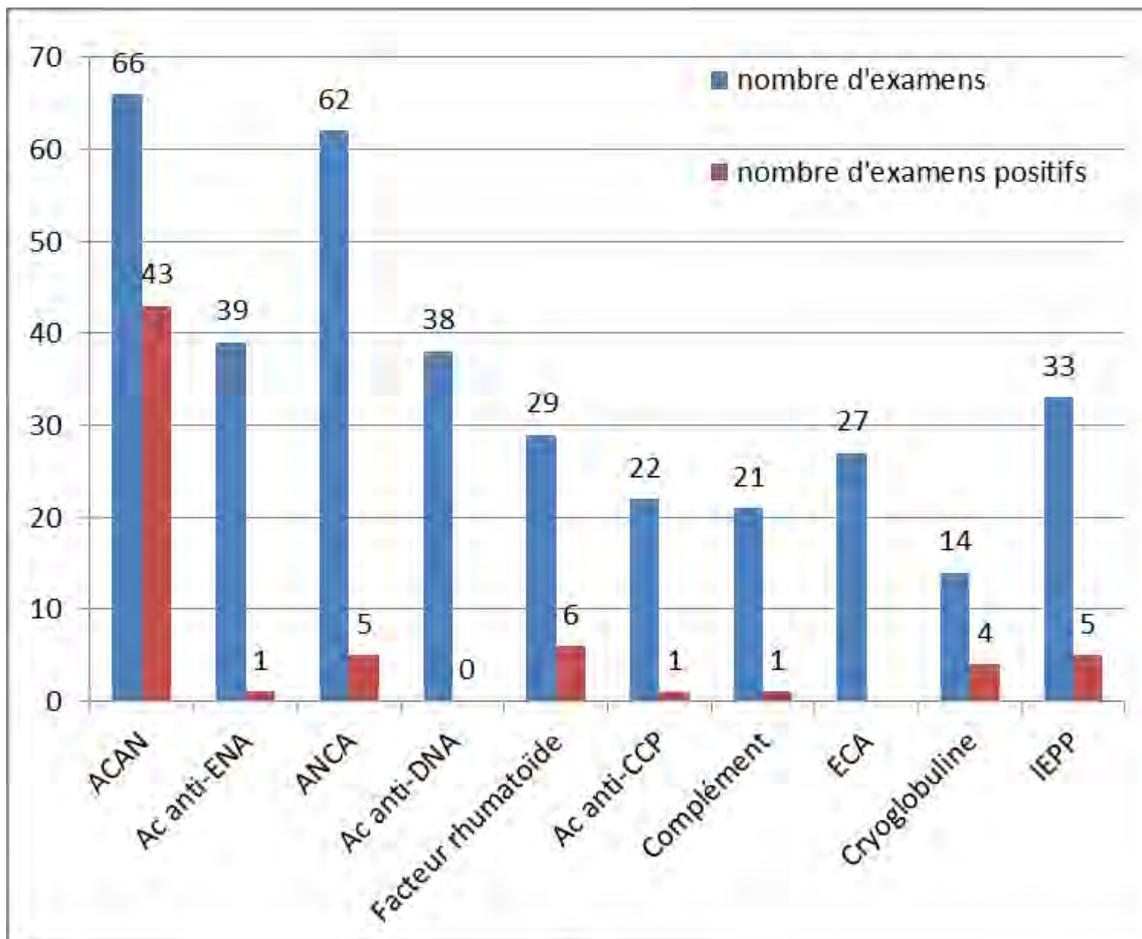


Figure 5 - Bilan immunologique réalisé

4.3.4 Bilan iconographique:

Quatre-vingt-cinq patients ont réalisé des examens d'imagerie. Le scanner est l'examen le plus souvent effectué (81/85) avec 65 TDM TAP APC, 5 TDM TAP SPC, 9 TDM thoraciques et 2 non renseignés. Les autres examens sont par ordre décroissant : la radiologie thoracique, l'échographie cardiaque, l'échographie abdominale, l'échographie doppler veineuse, la scintigraphie et l'IRM (figure 6). Les anomalies mises en évidence grâce à ces imageries étaient soit aspécifiques soit insuffisantes pour aboutir seules au diagnostic final.

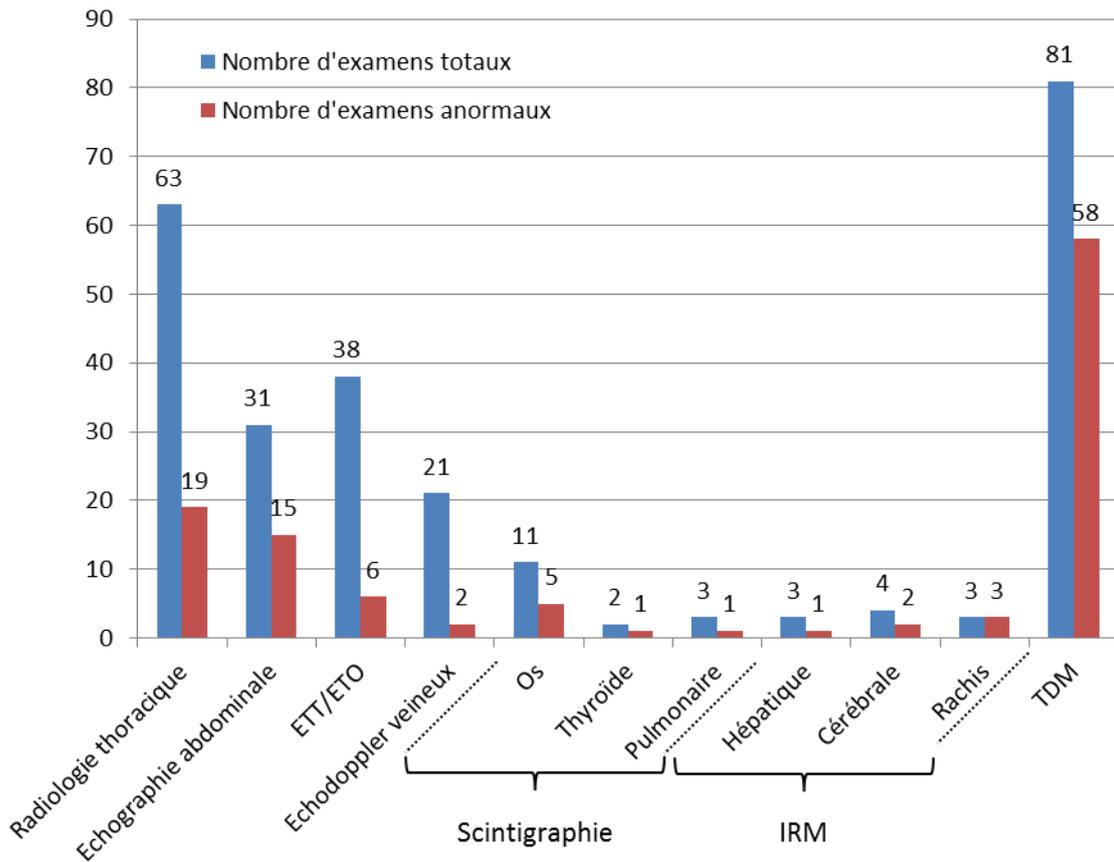


Figure 6 – Répartition des examens d'imagerie

4.3.5 Bilan endoscopique et biopsies réalisées :

Cinquante-sept patients ont bénéficié d'examens endoscopiques et de biopsies. Les principaux examens réalisés sont la FOGD (23/90), la BAT (22/90) et la BOM (20/90) (figure 7). Sur les 40 anomalies retrouvées à ces examens, seules sept sont en rapport avec le diagnostic final, posé secondairement sur un ensemble de faisceau d'arguments et l'élimination des diagnostics différentiels.

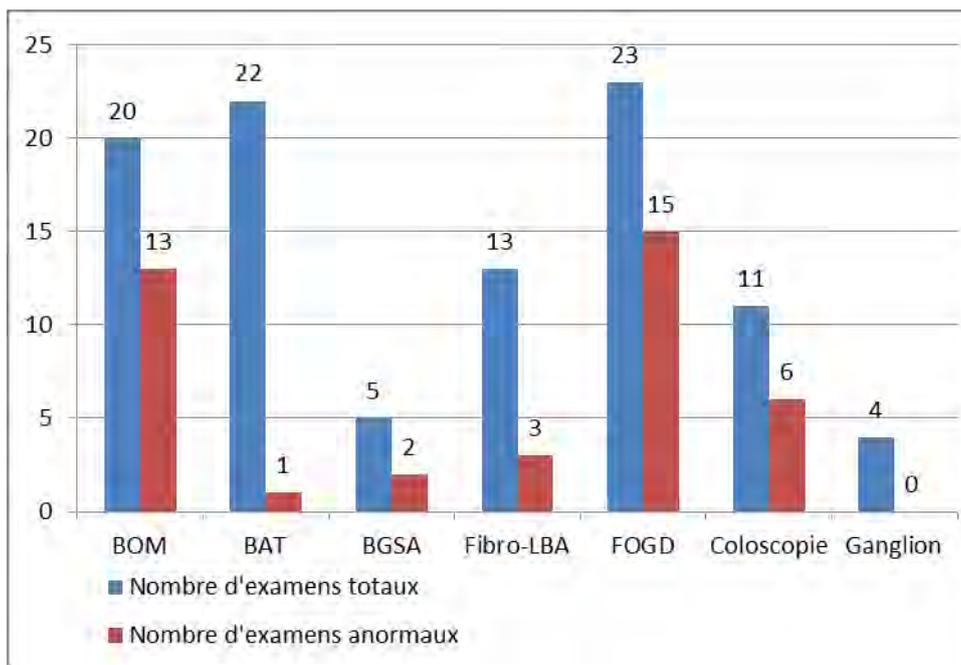


Figure 7 – Répartition des biopsies

4.3.6 Autres investigations:

D'autres examens complémentaires ont été effectués plus occasionnellement comme les ponctions lombaires (6/90), les électromyogrammes (6/90) ou les myélogrammes (16/90). Des marqueurs tumoraux ont été dosés chez 24 patients principalement les PSA (21/24) et l'ACE (7/24), tous négatifs.

4.3.7 Au total :

1354 examens ont été réalisés comprenant 968 analyses biologiques hors biologie standard et 386 examens d'imageries et biopsies soit environ 15 examens en moyenne par patient. Seuls 1.8% de l'ensemble des analyses biologiques et 10.1% de la totalité des imageries et biopsies mettent en évidence des anomalies en lien avec le diagnostic final. La figure 8 résume l'apport diagnostique de ces différents examens.

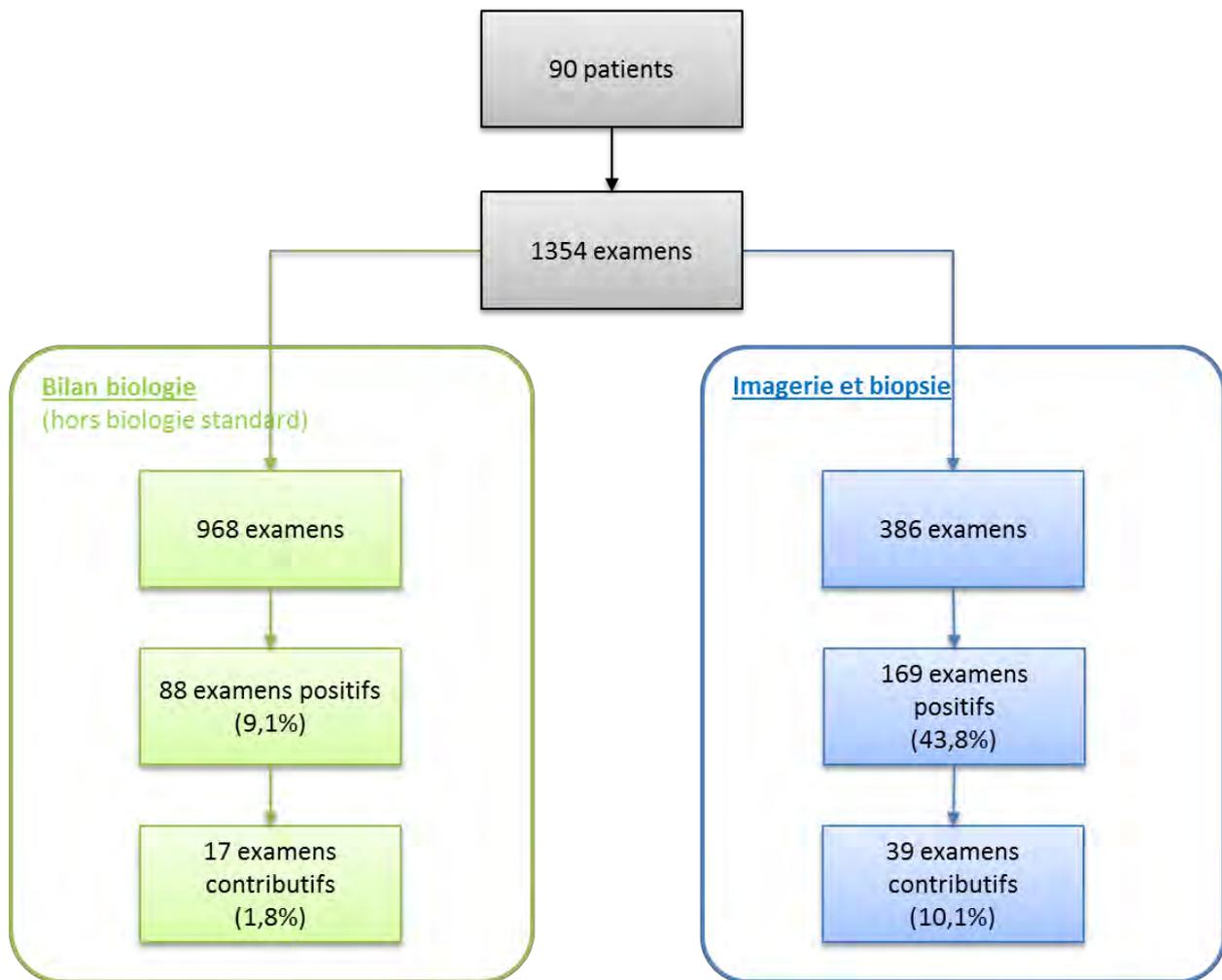


Figure 8 – Contribution au diagnostic final du bilan initial réalisé

4.4 Diagnostic final :

Le diagnostic final a été déterminé chez 60 patients (66.7%). Ont été diagnostiqués 31 MINI, 15 néoplasies, 11 infections et 3 causes diverses. L'étiologie la plus fréquente des MINI est la vascularite de Horton (11/31) suivie par la PPR (5/31). Parmi les 15 diagnostics de néoplasie, 14 sont des hémopathies avec une prédominance des lymphomes (9/14). Un seul cas de cancer solide a été retrouvé. La tuberculose est quant à elle la cause infectieuse prépondérante (5/11). L'ensemble des diagnostics retenus est détaillé dans le tableau 3.

Etiologie	Nombre
MINI:	31 (34,4%)
- Maladie de Horton	11
- PPR	5
- Maladie inflammatoire non étiquetée	4
- Polyarthrite rhumatoïde	3
- Vascularite ANCA	2
- Vascularite inclassée	1
- Polychondrite atrophiante	1
- Dermatopolymyosite	1
- Panniculite mésentérique	1
- Sarcoïdose	1
- Rhumatisme inflammatoire	1
Néoplasie:	15 (16,7%)
- Lymphome	9
Lymphome lympho-plasmocytaire	3
Lymphome B diffus à grandes cellules	2
Maladie de Hodgkin	1
Lymphome non caractérisé	3
- Myélodysplasie	3
- Myélofibrose	2
- Mésothéliome	1
Infection:	11 (12,2%)
- Tuberculose	5
- Infection prothèse	2
- Pneumopathie	2
- Aspergillose	1
- Mycobactérie atypique	1
Cause diverse:	3 (3,3%)
- Chondrocalcinose	2
- Thrombose	1
Sans diagnostic:	30 (33,3%)

Tableau 3 – Répartition des diagnostics finaux

4.5 Objectif principal :

4.5.1 Résultats généraux :

Soixante-onze TEP (78.9%) ont été interprétées comme anormales. Parmi ces 71 examens, 38 ont été considérés comme contributifs au diagnostic final soit 42.2% [31.8-52.6] des TEP totales réalisées.

Le tableau 4 détaille les résultats de la TEP en fonction du diagnostic final.

Diagnostic	Nombre	TEP					
		TEP normales (%)		TEP anormales			
				Contributives (%)		Non contributives (%)	
Infection	11	0	(0.0%)	11	(100.0%)	0	(0.0%)
Néoplasie	15	2	(13.3%)	8	(53.3%)	5	(33.3%)
MINI	31	6	(19.4%)	18	(58.1%)	7	(22.6%)
Cause diverse	3	0	(0.0%)	1	(33.3%)	2	(66.7%)
Sans diagnostic	30	11	(36.7%)	0	(0.0%)	19	(63.3%)
Total	90	19	(21.1%)	38	(42.2%)	33	(36.7%)

Tableau 4- Résultats de la TEP en fonction du diagnostic final

4.5.2 TEP anormales contributives :

Cas infectieux :

La TEP a été contributive pour l'ensemble des infections. Une hyperfixation péri-prothétique a été mise en évidence pour les deux cas d'infections de prothèse vasculaire. Devant un bilan infectieux négatif, une antibiothérapie probabiliste a été instaurée avec maintien du matériel. Dans les six infections à mycobactérie, quatre biopsies ganglionnaires ont été réalisées, orientées par les hyperfixations ganglionnaires de la TEP. Trois sont revenues positives (1 mycobactérie atypique et 2 *Mycobacterium tuberculosis*). Pour les trois autres patients, un a bénéficié d'une splénectomie à la recherche d'un lymphome retrouvant un granulome épithélioïde nécrosant, un a été biopsié au niveau d'une adénopathie avec des résultats négatifs et un a été traité de manière probabiliste devant un contexte clinique évocateur et un Quantiferon® positif. Dans les trois autres cas infectieux, la TEP a montré une hyperfixation au niveau des ganglions médiastinaux et au niveau du parenchyme pulmonaire conduisant à la réalisation d'une fibroscopie bronchique avec LBA (présence d'aspergillose, de *Pseudomonas aeruginosa* et 1 prélèvement négatif).

Cas de néoplasie :

La TEP a été contributive dans le diagnostic de huit néoplasies sur 15. Le mésothéliome a été mis en évidence à partir de la biopsie d'un nodule sous-cutané fixant sur la TEP. Dans les cinq cas de lymphome, la TEP a orienté quatre biopsies dont 1 BOM (Hodgkin), 1 ganglion (IWaldenström), 1 ponction biopsie hépatique et 1 biopsie splénique (2 lymphomes B diffus à grandes cellules). Le diagnostic de myélodysplasie a été retenu chez deux patients devant un myélogramme compatible, un bilan exhaustif négatif et une hyperfixation médullaire intense.

Cas de MINI :

La TEP a permis l'orientation diagnostique dans 18 cas de MINI : 7 maladies de Horton, 7 rhumatismes inflammatoires, 2 maladies inflammatoires non étiquetées, 1 panniculite et 1 sarcoïdose. Chez les patients atteints d'une maladie de Horton, la TEP a mis en évidence une hyperfixation polyartérielle en faveur d'une vascularite au niveau des troncs supra-aortiques (6/7), abdominale (5/7), aorte (3/7) et au niveau articulaire (3/7). Aucun des sept patients n'avait bénéficié d'une BAT avant la réalisation de la TEP. Deux vascularites de Horton ont été prouvées histologiquement sur trois BAT effectuées secondairement. Pour trois patients, il s'agissait d'une récurrence dont deux étaient sous corticoïdes avec une posologie inférieure à 5 mg. Pour les cas de rhumatisme inflammatoire, des hyperfixations périarticulaires ou articulaires ont contribué au diagnostic de 3 PPR, 3 PR (dont 1 avec FR positif et 1 anti-CCP positif) et 1 rhumatisme inflammatoire non étiqueté.

Cas de cause diverse :

La TEP a été contributive dans un cas de chondrocalcinose. Il s'agissait d'un patient de 76 ans, aux antécédents de néoplasie de la vessie et porteur d'un pontage aorto-bifémoral, présentant un syndrome inflammatoire associé à des polyarthralgies. Le bilan immunologique et infectieux s'est révélé négatif. Les radiologies ont mis en évidence un lésion de chondrocalcinose avec une hyperfixation articulaire sur la TEP. Le patient a été traité par colchicine et infiltration de corticoïde avec une bonne efficacité.

4.5.3 TEP anormales non contributives :

Trente-trois TEP (soit 36.7% des TEP totales) ont révélé des hyperfixations non physiologiques mais considérées comme non contributives au diagnostic final. Dix-neuf sont restées sans diagnostic. Dans six cas, la TEP a mis en évidence une hyperfixation intense au niveau digestif. Trois endoscopies digestives ont été réalisées ne retrouvant pas d'anomalie spécifique. D'autres examens ont été effectués pour explorer les différentes anomalies sur la TEP : 2 ponctions pleurales, 3 BOM, 2 fibroscopies bronchiques avec LBA et 1 biopsie ganglionnaire. L'ensemble de ces examens sont revenus négatifs.

4.5.4 TEP normales :

La TEP n'a montré aucune anomalie chez 19 patients. Dans 11 cas, aucun diagnostic n'a pu être posé. Deux néoplasies ont été diagnostiquées avec une BOM en faveur d'une myélofibrose et un myélogramme orientant vers une maladie de Waldenström. Six patients ont présenté une MINI dont 3 Horton à BAT négative, 2 PPR et 1 vascularite authentifiée sur une biopsie neuromusculaire. Deux des 19 TEP normales ont été réalisées sous corticothérapie (1 Horton et 1 PPR). Il existe un seul exemple de TEP normale et de TDM contributif pour une maladie de Waldenström. Pour tous les autres patients, le scanner était soit normal (5/18) soit non significatif (10/18), soit non réalisé (3/18).

4.6 Objectif secondaire :

Sur 90 patients, 65 (72.2%) ont bénéficié d'un TDM TAP APC avant la réalisation de la TEP. Quarante-cinq de ces scanners (69.2%) ont été interprétés comme non contributifs. Dans ce sous-groupe, 34 patients ont eu une TEP évaluée comme anormale et parmi ces derniers examens, 14 ont été considérés comme contributifs. La TEP a donc permis une aide au diagnostic chez 31.1% [17-45.2] des patients lorsque le scanner initial était non contributif. Les diagnostics orientés par la TEP sont : 2 infections (1 infection de prothèse et 1 tuberculose), 1 chondrocalcinose, 1 myélodysplasie, 1 maladie inflammatoire non étiquetée, 4 maladies de Horton dont 2 à BAT négative, 3 PR et 2 PPR. La TEP peut être considérée comme décisive c'est-à-dire quand aucun autre examen complémentaire n'a orienté le diagnostic dans quatre cas soit 8.9%: 2 maladies de Horton à BAT négative, 1 tuberculose ganglionnaire à Quantiferon® ininterprétable et 1 infection de prothèse vasculaire à bilan infectieux négatif.

4.7 Facteurs prédictifs de la TEP contributive :

En analyse bivariée, quatre paramètres ont montré un lien statistiquement significatif avec le caractère contributif de la TEP ($p < 0.05$). Il s'agit de l'âge, la durée des symptômes, le diabète et la présence d'adénopathie. Les autres variables ne sont pas associées de manière significative à une TEP contributive (tableau 5). L'ensemble des valeurs avec un $p < 0.20$ a été intégré dans l'analyse multivariée. Ont été inclus également l'antécédent de néoplasie supérieur à 5 ans, le motif d'hospitalisation, la ferritinémie et les LDH.

Variable	Total		TEP contributive		TEP non contributive		p*
	N (%)		N (%)		N (%)		
Homme	52	(57.8%)	20	(52.6%)	32	(61.5%)	0.398
Diabète	23	(26.1%)	5	(13.5%)	18	(35.3%)	0.022
Antécédent néoplasie ≤5 ans	14	(15.9%)	3	(81.0%)	11	(21.6%)	0.088
Matériel	29	(33.0%)	10	(27.0%)	19	(37.3%)	0.314
Fièvre	43	(47.8%)	20	(52.6%)	23	(44.2%)	0.431
Adénopathie	11	(12.2%)	8	(21.1%)	3	(58.0%)	0,048°
Hépatomégalie	4	(44.0%)	1	(26.0%)	3	(58.0%)	0,635°
Splénomégalie	4	(45.0%)	2	(54.0%)	2	(38.0%)	1,0°
TEP sous corticoïdes	19	(21.1%)	10	(26.3%)	9	(17.3%)	0.301
Motif d'hospitalisation							
SII	61	(67.8%)	25	(65.8%)	36	(69.2%)	0,173°
FPI	22	(24.4%)	12	(31.6%)	10	(19.2%)	-
Fièvre récurrente	7	(78.0%)	1	(26.0%)	6	(11.5%)	-
	N (Méd [IIQ])		N (Méd [IIQ])		N (Méd [IIQ])		
Age (années)	90	(79 [78 - 83])	38	(78 [77 - 80])	52	(80,5 [78 - 83])	0,045
Durée symptômes (mois)	90	(3 [2 - 6])	38	(3 [1 - 4])	52	(4 [2 - 7])	0,032
Délai réalisation TEP (mois)	90	(1 [1 - 3])	38	(1 [1 - 2])	52	(1,5 [0 - 3,5])	0,880
VS	68	(72 [41,5 - 93,5])	32	(81,5 [46,5 - 97])	36	(68 [39 - 92,5])	0,665°
CRP	90	(61,9 [30,1 - 101])	38	(59,5 [34,5 - 120,5])	52	(62,2 [28,4 - 100,3])	0,457
Fibrinogène	47	(5,5 [4,9 - 6,4])	19	(5,8 [5,3 - 6,6])	28	(5,5 [4,8 - 5,9])	0,357
Ferritine	58	(579 [225 - 1110])	21	(920 [343 - 1400])	37	(486 [222 - 951,1])	0,182
LDH	86	(410,5 [297 - 522])	34	(439,5 [346 - 549])	52	(381,5 [282,5 - 468,5])	0,113

Tableau 5. Analyse bivariée des facteurs prédictifs d'une TEP contributive

L'analyse multivariée a été réalisée sur un effectif de 84 patients. Elle ne retrouve que deux variables liées significativement à une TEP contributive : la présence d'adénopathie (Odd Ratio OR 6.10 [1.06-35.05] ; p=0.043) et la durée des symptômes inférieure ou égale à trois mois (OR 3.2 [1.06-9.71] ; p=0.04). Un antécédent de néoplasie de plus de cinq ans est en revanche un facteur prédictif de non-contribution de la TEP. Les sujets âgés de 81 à 85 ans ont également significativement moins de chance d'avoir une TEP contributive par rapport aux patients de 75 à 80 ans (tableau 6). La présence d'un diabète tend à constituer lui-aussi un facteur de non-contribution de la TEP car le p est proche de la significativité (p=0.051). L'adéquation du modèle final est correcte avec une valeur de p du test de Hosmer et Lemeshow à 0,95 et aucune interaction significative n'a été retrouvée.

	OR	IC 95%	p
Diabète	0,27	[0,07 ; 1,01]	0,051
Antécédent néoplasique	0,15	[0,02 ; 0,98]	0,048
Présence d'adénopathie(s)	6,10	[1,06 ; 35,05]	0,043
Classe d'âge			
Entre 75 et 80 ans	Réf.	-	-
Entre 81 et 85 ans	0,18	[0,04 ; 0,76]	0,020
Supérieur à 85 ans	0,34	[0,06 ; 1,83]	0,211
Durée des symptômes ≤ 3 mois	3.2	[1.06 ; 25.05]	0,043

Tableau 6- Analyse multivariée par régression logistique des facteurs prédictifs d'une TEP contributive

4.8 Suivi des patients :

La durée médiane de suivi est de 19.5 mois [3-34]. Lors de la première année suivant le diagnostic, 10 patients sont décédés. Un décès a eu lieu avant la réalisation des examens complémentaires, quatre sont en lien avec le diagnostic retenu de FPI ou SII dont 3 néoplasies et 1 MINI. Quatre décès correspondent à des patients dont le diagnostic n'a pu être réalisé. Les causes de décès retrouvées étaient : 1 hémorragie méningée, 1 sepsis sévère, 2 infarctus. Le dernier patient décédé était suivi pour une sarcoïdose et a présenté une leucémie aigue myéloblastique rapidement progressive. Parmi les 30 patients sans diagnostic, 8 ont présenté une régression spontanée du syndrome inflammatoire ou de la

fièvre, 9 une persistance des symptômes, 6 une régression sous traitement et 6 ont été perdus de vue. Parmi les 60 patients ayant bénéficié d'un diagnostic, les symptômes ont régressé dans 44 cas, ont persisté dans 11 autres cas et pour 5 patients l'information est manquante.

Après un an de suivi, 8 décès supplémentaires ont été rapportés dont deux en lien avec le diagnostic (2 néoplasies). Dix-huit patients sont toujours en vie et des données sont manquantes pour 54 patients.

5 Discussion

Les FPI et les SII représentent des motifs fréquents de consultation ou d'hospitalisation en Médecine Interne. Depuis ces dernières années, un certain nombre d'auteurs ont tenté de définir les modalités d'explorations des SII et des FPI. Si les outils diagnostiques ainsi que leur hiérarchisation font encore débat, le recours à l'imagerie par émission de positons semble actuellement devenir consensuel.

Ces études concernent principalement des sujets adultes, les sujets âgés étant quant à eux largement sous-représentés. La population gériatrique reste en effet très particulière du fait de sa grande hétérogénéité, de la prévalence importante de comorbidités et de syndromes gériatriques (dénutrition, troubles cognitifs...). Ces éléments conditionnent une moindre tolérance aux explorations complémentaires et hospitalisations (perte d'autonomie fonctionnelle, syndrome confusionnel...) (19,20). Les conséquences potentielles d'un SII ou d'une FPI semblent donc particulièrement péjoratives pour cette population.

A notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a évalué l'intérêt de la TEP dans l'exploration des SII et FPI d'une population spécifiquement gériatrique. Le recours à un examen non invasif, susceptible de réduire le nombre d'exploration et/ou la durée d'hospitalisation mérite donc d'être évalué dans cette population.

Notre étude est donc la première à s'intéresser à l'apport de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et SII chez les sujets de 75 ans et plus.

Dans cette étude, un diagnostic a pu être posé dans 66.7% des cas. La TEP est contributive au diagnostic des FPI et SII chez les sujets de 75 ans et plus pour 42.2% des patients et pour 31.1% des sujets ayant bénéficié d'un TDM TAP APC non contributif au préalable.

Nous avons choisi dans ce travail d'étudier conjointement les FPI et SII. Si la littérature concernant les FPI est vaste, il existe en revanche peu d'articles portant sur les SII. Or il s'agit pourtant de deux entités partageant un spectre étiologique, une démarche diagnostique et un pronostic identiques (27). En 2009, Vanderschueren compare de manière prospective deux groupes de 57 patients apparentés sur l'âge et le sexe présentant soit une FPI soit un SII (10). Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux groupes sur la répartition des étiologies, le nombre de cas diagnostiqués et le pronostic. En 2016, Bouter étudie l'apport de la TEP dans le bilan des SII (28). Il ne retrouve, lui-aussi, aucune différence significative dans les groupes avec ou sans fièvre concernant le diagnostic final, les résultats de la TEP, le taux de CRP. Il conclut que FPI et SII constituent en fait une seule entité à étudier conjointement. D'autres auteurs ont choisi également de réunir ces deux entités pour étudier l'apport de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et SII (29,30).

Dans notre étude, le SII est le motif de consultation le plus fréquent (67.8%) par rapport aux FPI et aux fièvres récurrentes. La proportion moindre de fièvre récurrente chez les sujets âgés est en accord avec la littérature. En effet, ce sous-groupe des FPI est plus souvent décrit chez les jeunes adultes (31,32). De plus, il existe également une altération physiologique de la thermorégulation chez les personnes âgées : la température basale est souvent plus basse que dans la population générale et la fièvre peut être diminuée voire même absente même en cas d'infection (33,34). Ceci pourrait participer à la moindre prévalence des FPI dans cette population. Certains auteurs ont même proposé une définition spécifique de la fièvre chez le sujet âgé comme une élévation de la température basale de 1.3° ou une température orale supérieure à 37.2° (35).

Dans 33.3% des cas, aucune étiologie n'a été mise en évidence. Ces résultats sont également en accord avec les données de la littérature. Il varie selon les études entre 7.7% et 36.4% (tableau 7). En revanche, ce taux semble plus élevé dans la population adulte que chez les sujets âgés: 50% pour Bleeker-Rovers dans son étude prospective en 2007 concernant 70 patients (36), 52% pour Robine dans son étude rétrospective de 2014 comprenant 103 sujets (37) et 46.3% pour Moragas dans son étude rétrospective de 2015 incluant 93 personnes (38).

Auteur	Année de parution	Pays	Age seuil (ans)	Patients	Infections (%)	Néoplasie (%)	MINI (%)	Autre (%)	Sans diagnostic (%)
Popovska (39)	2016	Serbie	65	26	7 (26.9)	2 (7.7)	9 (34.6)	6 (23.1)	2 (7.7)
Yu (40)	2014	Chine	60	30	10 (33.3)	7 (23.3)	4 (13.3)	2 (7.2)	7 (23.3)
Yamanouchi (26)	2014	Japon	65	83	18 (21.7)	12 (14.5)	23 (27.7)	6 (7.2)	24 (28.9)
Naito (41)	2013	Japon	65	51	12 (23.5)	8 (15.7)	15 (29.4)	6 (11.8)	10 (19.6)
Turkulov (42)	2011	Serbie	65	50	30 (60)	9 (18)	6 (12)	0 (0)	5 (10)
Chen (23)	2008	Chine	60	87	44 (50.6)	9 (10.3)	4 (4.6)	5 (5.7)	25 (28.7)
Önal (25)	2006	Turquie	65	22	10 (45.5)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (9.1)	8 (36.4)
Zenone (11)	2006	France	NR	61	9 (14.8)	9 (14.8)	22 (36.1)	3 (4.9)	18 (29.5)
Likuni (1)	1994	Japon	65	31	8 (25.8)	9 (29)	7 (22.6)	3 (9.8)	4 (12.9)
Knockaert (24)	1993	Belgique	65	47	12 (25.5)	6 (12.8)	15 (31.9)	8 (17)	6 (12.8)
Esposito (43)	1978	USA	NR	111	41 (36.9)	26 (23.4)	28 (25.2)	10 (9)	6 (5.4)

NR – Non Renseigné

Tableau 7 – Répartition des FPI et SII chez le sujet âgé dans la littérature

Dans notre étude, les MINI représentent l'étiologie la plus fréquente (34.4%), suivies par les néoplasies (16.7%) et les infections (12.2%). Zenone et al. en 2006 retrouve une répartition similaire avec 36.1% de MINI, 14.8% de néoplasies, 14.8 % d'infections et 4.9% d'autres étiologies (11). Depuis ces dernières années, les auteurs rapportent une modification de la répartition des causes de FPI avec une diminution des étiologies infectieuses et néoplasiques et une augmentation des cas de MINI. Le progrès de l'imagerie et des examens microbiologiques (sérologie et biologie moléculaire) peuvent expliquer en partie le diagnostic plus précoce des infections et néoplasies fébriles.

Concernant les étiologies inflammatoires non infectieuses, la maladie de Horton est le diagnostic le plus fréquent dans notre étude avec 11 cas sur 31 soit 35.5% des cas de MINI et 18.3% des cas diagnostiqués. En 1993, Knockaert met en évidence 17% de Horton dans sa série de FPI (24). En revanche chez les adultes, c'est la maladie de Still qui représente la cause la plus fréquente des MINI dans la plupart des études : 5 diagnostics sur 10 MINI pour Singh en 2015 (18), 5 sur 9 pour Sheng en 2011 (44).

Les lymphomes représentent quant à eux la majorité des étiologies néoplasiques dans la littérature. Dans notre étude, neuf lymphomes sont identifiés soit 60% des néoplasies et 15% des cas diagnostiqués. Les résultats sont similaires chez les adultes avec 4 cas sur 5 pour Singh (18), 8 cas sur 12 pour Sheng (44).

Les causes infectieuses sont dominées dans toutes les études du sujet âgé par la tuberculose : dans notre étude, 5 cas sur 11. Dans la population adulte, les étiologies infectieuses sont diverses et se répartissent notamment entre les infections virales (10 sur 22 pour Kim en 2012) (17), les endocardites à hémocultures négatives (32) et la tuberculose (45). La proportion de causes infectieuses est toutefois très variable en fonction des auteurs et de la population concernée. Certaines études mettent au contraire en évidence une plus forte prévalence de maladies infectieuses (tableau 7). Cette différence peut s'expliquer en partie par le pays de provenance de l'étude. En effet, il s'agit essentiellement de recherches réalisées dans des pays de l'Europe de l'Est et en Asie du Sud-Est où la prévalence de tuberculose est plus importante. Par exemple, Chen en 2008 retrouve 13 cas de tuberculose sur les 44 cas infectieux (23). Une autre explication repose sur la variabilité du bilan initial de la FPI réalisé dans les différentes publications. A titre d'exemple, dans l'étude de Yamanouchi, 17 diagnostics de VIH sont réalisés sur les 71 cas infectieux (26). Or dans nos études européennes, la sérologie VIH fait partie du bilan standard de première intention : le diagnostic d'infection à VIH fait donc rarement partie des causes de FPI.

Dans notre étude, la TEP apporte une aide diagnostique dans le bilan des FPI et SII chez les sujets de 75 ans et plus dans 42.2% des cas. Il n'existe pas d'autres données concernant la population gériatrique permettant de les confronter. Afin de pouvoir comparer les résultats de notre étude avec les données de la littérature, nous avons réalisé au préalable une revue exhaustive des publications étudiant l'apport de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et SII des patients âgés de 18 ans et plus. Nous avons ainsi recherché dans Pubmed et l'EMC l'ensemble des études publiées sur le sujet en anglais, français ou espagnol sur une période de 2000 à 2016. Les mots-clés utilisés pour la recherche étaient : fever of unknown origin, pyrexia of unknown origin, inflammatory of unknown origin, unexplained inflammatory syndrom, prolonged inflammatory syndrom, positron emission tomography. Ont été exclus les revues de la littérature, les méta-analyses, les cas reportés ou les études avec un manque de données trop importantes. Dans notre revue de la littérature, cette contribution de la TEP varie entre 16% et 95.8% chez les adultes (tableau 8). Nous avons en effet identifié depuis 2000 35 études portant sur l'apport de la TEP dans le bilan étiologique des FPI ou SII dont 5 études comparant la TEP à d'autres examens d'imagerie. Parmi l'ensemble de ces études, seules six sont prospectives avec des effectifs variant entre 19 et 70 patients. Nous avons retrouvé seulement cinq publications, toutes rétrospectives, analysant l'intérêt de la TEP dans la stratégie diagnostique des SII. Deux études se sont intéressées aux patients présentant soit une FPI soit un SII. Il est difficile de comparer les résultats de ces différentes études. En effet, la plupart sont des études rétrospectives, de faible effectif. Les critères de définition des FPI ne sont pas homogènes, le bilan initial réalisé est variable et la place de la TEP dans la hiérarchie des examens diffère également. Le service dans lequel est effectué le recueil de données peut également être un biais de sélection entre les services de médecine interne, d'infectiologie ou de médecine nucléaire notamment. Il faut également tenir compte de l'évolution en termes de technicité de la TEP avec une imagerie de plus en plus performante et associée de nos jours de manière quasiment systématique à un TDM. Nos résultats se rapprochent cependant de ceux des trois principales études prospectives sur ce sujet (hors étude comparative avec d'autres examens). En 2007, Bleeker-Rovers analyse l'apport de la TEP dans le bilan des FPI dans une étude multicentrique en définissant un algorithme de prise en charge (36). Soixante-dix patients sont inclus avec un âge moyen de 53 ans. Un diagnostic est posé dans 50% des cas, la TEP présente des anomalies dans 43% des cas et se révèle être contributive au diagnostic pour 33% des patients. Keidar en 2008 retrouve un apport diagnostique de la TEP dans le bilan des FPI de 46% dans une étude monocentrique comportant 48 patients d'âge moyen de 57 ans (46). Singh, quant à lui, publie en 2015 une étude monocentrique concernant 47 patients d'âge moyen de 42.7 ans (18). La TEP est contributive au diagnostic des FPI dans 38.8% des cas.

Auteur	date	étude	Critère inclusion	nombre patients	âge patients	TEP	Résultats			
							Diagnostic (%)	TEP anormale (%)	TEP contributive (%)	Sen/SPE/VPP/VPN (%)
Meller*(47)	2000	prospective	FPI	20	51 (18-67)	TEP	90	65	55	84/86/92/75
Lorenzen(48)	2001	rétrospective	FPI	16	42 (17-78)	TEP	81,2	75	69	NR
Blockmans*(49)	2001	prospective	FPI	58	NR	TEP	64	79	41	NR
Bleeker-Rovers(29)	2004	rétrospective	FPI+SII	35	51 (18-22)	TEP	54	43	37	93/90/87/95
Buysschaert(50)	2004	rétrospective	FPI	74	NR	TEP	53	72	26	NR
Kjaer*(15)	2004	prospective	FPI	19	49 (27-82)	TEP	63	53	16	50/46/30/67
Jaruskova(51)	2006	rétrospective	FPI	124	NR	TEP± CT	NR	46	36	NR
Bleeker-Rovers(36)	2007	prospective	FPI	70	53 (26-87)	TEP	50	47	33	88/77/70/92
Keidar(46)	2008	prospective	FPI	48	57 (24-82)	TEP/CT	60,4	56	46	100/81/100/81
Balink(52)	2009	rétrospective	FPI	68	23-91	TEP/CT	64,7	60	55,9	NR
Federici (30)	2010	rétrospective	FPI+SII	14	53 (25-74)	TEP/CT	71,4	57,1	50	NR
Ferda(53)	2010	rétrospective	FPI	48	57,6 (15-89)	TEP/CT	91,7	91,7	89,6	97/79/NR/NR
Kei(54)	2010	rétrospective	FPI	12	NR	TEP/CT	58,3	58,3	41,6	92/23/100/NR
Pelosi(55)	2011	rétrospective	FPI	24	56,5 (13,5-81)	TEP/CT	70,8	54,2	46	NR
Ergül(56)	2011	rétrospective	FPI	24	52 (55-77)	TEP/CT	54,2	79,2	50	92,3/45,4/63,1/100
Sheng(44)	2011	rétrospective	FPI	48	NR	TEP/CT	75	83	67	89/33/80/50
Kubota(57)	2011	rétrospective	FPI	81	NR	NR	NR	NR	51	81/75/NR/NR
Rosenbaum*(16)	2011	rétrospective	FPI	24	49.5 (17-80)	TEP/CT	95.8	95.8	95.8	NR
Alaoui(58)	2012	rétrospective	SII	13	58	TEP/CT	76.9	69.2	69.2	NR
Pedersen(59)	2012	rétrospective	FPI	52	NR	TEP/CT	60	NR	45	NR/NR/83/50
Kim(17)	2012	rétrospective	FPI	109	47,6 ±19,6	TEP/CT	75,2	85,4	52,1	92/23/61/NR
Crouzet(60)	2012	rétrospective	FPI	79	54 ±16,2	TEP/CT	77,2	58,2	57	98/87/NR/NR
Seshadri*(61)	2012	prospective	FPI	23	NR	TEP	65	61	52	86/78/86/78
Manohar(62)	2013	rétrospective	FPI	103	NR	TEP/CT	67	61	60	90/97/98,4/82,5
Tokmak(63)	2014	rétrospective	FPI	50	16-88	TEP/CT	NR	64	76	93,8/80/NR/NR
Robine(37)	2014	rétrospective	FPI	103	57 (19-84)	NR	48	60	21	NR
Buch-Oslen(64)	2014	rétrospective	FPI	57	NR	TEP/CT	NR	NR	75	NR
Reffad(65)	2014	rétrospective	SII	49	53.4 (31-86)	TEP/CT	NR	69	49	96/59/70/93
Deliu(66)	2014	rétrospective	SII	39	70.3	TEP/CT	NR	NR	30	NR
Balink(67)	2014	rétrospective	SII	140	64.2 (18-87)	TEP/CT	73	72.1	89	NR/NR/94/77
Gafter-Gvili(68)	2015	rétrospective	FPI	112	60 (19-94)	TEP/CT	74	61,6	66	72,2/57,5/74/53,5
Moragas(38)	2015	rétrospective	FPI	93	NR	TEP/CT	53,7	56	53,7	NR
Singh(18)	2015	prospective	FPI	47	42.7 ±19.96	TEP/CT	53.2	74.5	38.3	NR
Pereira(69)	2016	rétrospective	FPI	76	60 (47-67)	TEP/CT	60	74	57	77/31/NR/NR
Bouter(28)	2016	rétrospective	SII	72	NR	TEP/CT	83	68.1	40	81/86/NR/NR

* : étude comparant la TEP à d'autres examens d'imagerie

NR – Non Renseigné

Tableau 8 – Contribution de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et SII dans la littérature de 2000 à 2016

Si la TEP est contributive dans moins de 50% des cas comme dans notre étude, son apport diagnostique reste supérieur à celui des autres examens complémentaires. La radiologie thoracique et l'échographie abdominale concourent au diagnostic seulement dans 10% des cas dans l'étude de Bleeker-Rovers en 2007 (36). Le TDM n'est contributif au bilan étiologique que dans 7.5% des cas contre 22.8% pour la TEP dans l'étude de Cypierre en 2012 (70). Il n'existe aucun exemple de TDM positif avec une TEP négative comme le souligne également Rosenbaum en 2011 (16). A noter que dans notre étude, un seul cas de TDM positif avec une TEP négative est retrouvé dans le cadre d'une maladie de Waldenström avec des adénopathies ne fixant pas sur la TEP chez un patient diabétique sans corticothérapie. Dans un sous-groupe de 43 patients ayant bénéficié d'un TDM et d'une TEP, Bleekers-Rovers montre la supériorité de la TEP avec une valeur prédictive positive (VPP) de 65% et une valeur prédictive négative (VPN) de 90% contre 48% et 86% (36). La TEP a également été comparée à d'autres examens d'imagerie nucléaire dans quatre études prospectives de faible effectif. Meller en 2000 confronte la TEP à la scintigraphie au gallium avec des résultats en faveur de la TEP : sensibilité de 81% et spécificité de 86% contre 67% et 78% (47). La TEP est recommandée à la place de la scintigraphie aux leucocytes marqués par Seshadri en 2012 avec une sensibilité de 80% contre 20% et des avantages reposant sur la rapidité des résultats et la précision des localisations des anomalies grâce aux coupes scannographiques associées (61). Il faut souligner qu'au même titre que la scintigraphie aux leucocytes marqués, la TEP a été reconnue comme un examen utile au diagnostic des endocardites sur matériel selon les dernières recommandations européennes de la société de cardiologie de 2015 (71). La présence d'anomalie de fixation sur le site d'implantation d'une valve mécanique de plus de trois mois est considérée à ce jour comme un critère diagnostique majeur d'endocardite. Concernant le bilan biologique, le dosage des anticorps, les sérologies ou la biologie moléculaire ne sont pas souvent contributifs. Dans une étude réalisée en 2007, 509 tests sérologiques ont été prélevés et seules 4 sérologies *Yersinia enterocolitica* sont revenues positives (36). Dans notre étude, seuls 1.8% de l'ensemble des analyses biologiques hors bilan biologique standard sont contributifs au diagnostic final retrouvé. Ces résultats sont cependant à tempérer par notre mode de sélection : en effet nous avons sélectionné uniquement les patients ayant bénéficié d'une TEP, examen le plus souvent réalisé après un bilan biologique et iconographique non contributif. Nous n'avons pas inclus l'ensemble des patients présentant une FPI ou une SII pour lequel un bilan biologique a pu être contributif au diagnostic. L'intérêt des biopsies est variable dans la littérature. La biopsie hépatique serait utile dans 10 à 15% des cas (2), la BOM dans 11 à 26% des cas favorisée par la présence d'une anémie ou d'une thrombopénie (72). La BAT garde cependant une place importante dans le bilan étiologique notamment chez les sujets âgés où la maladie de Horton reste une des étiologies les plus fréquentes. Une TEP négative n'exclut pas une vascularite de Horton avec une atteinte isolée des artères temporales non visualisée sur la TEP. A contrario, le taux de faux négatif est élevé pour la BAT entre 15 et

70% (73): en 2012 Hooisma montre que seule la moitié des patients avec une TEP en faveur d'une vascularite de Horton ont une BAT positive (74).

Au final, la question de la place de la TEP dans la stratégie diagnostique des FPI et SII chez les sujets âgés se pose. Il n'existe pas de recommandation officielle sur la prise en charge diagnostique de ces deux entités et la hiérarchisation des examens en gériatrie. Chez les adultes, la stratégie initiale se base sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux suivi d'un bilan de première intention. Initialement la TEP était proposée en troisième ou quatrième intention lorsque l'ensemble des examens complémentaires étaient négatifs. Dans une étude prospective en 2007, Bleeker-Rovers place la TEP comme examen de deuxième intention avec un apport diagnostique de 33% (36). La dernière édition française du guide du bon usage des examens d'imagerie médicale de 2013 valide l'utilisation de la TEP dans le bilan d'une fièvre d'étiologie inconnue après une semaine d'investigations comprenant au moins une radiologie thoracique, une échographie abdominale ou un scanner (recommandation de grade A). Les derniers algorithmes de stratégie diagnostique positionnent de plus en plus la TEP comme examen de deuxième intention, après un bilan initial standardisé, en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie et donc avant le TDM, la BAT ou les endoscopies digestives (9,14,75 + annexe 1). Pour les personnes âgées, la prise en charge des SII et FPI doit tenir compte des spécificités de cette population. Il s'agit de sujets potentiellement fragiles, souvent polymédiqués, présentant de nombreuses comorbidités. Le rapport bénéfice/risque des différentes explorations complémentaires est souvent plus étroit. Le nombre d'examens notamment les gestes invasifs doit être restreint. La durée d'hospitalisation doit être également la plus courte possible pour limiter le risque de perte d'autonomie, de syndrome confusionnel ou de dénutrition occasionnés par des séjours hospitaliers prolongés et souvent inadaptés (76). Outre l'apport diagnostique évalué à 42% dans notre étude, la TEP présente d'autres avantages répondant aux spécificités de la personne âgée. Il s'agit d'un examen non-invasif, peu irradiant, non allergique et réalisable chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou porteurs d'implants métalliques. Cette imagerie permet de détecter des lésions précoces avant même une modification anatomique, et couplée au scanner, permet un repérage précis des lésions. L'interprétation est rapide et la reproductibilité inter-observateur est bonne. Les inconvénients que peut présenter la TEP sont avant tout l'accessibilité et le coût. Cependant le nombre de TEP a augmenté considérablement en France avec 130 appareils type TEP couplé à un scanner en 2015 contre 45 en 2005 (soit environ 1 TEP pour 495 000 habitants). La mise en place de prix forfaitaire a permis également de diminuer le coût d'un examen à 550 euros si plus de 1000 examens sont réalisés (contre 1000 euros si moins de 1000 examens effectués). Son prix reste encore nettement supérieur à celui des autres imageries (radiologie thoracique 25.92€, échographie abdominale 53.87 €, TDM TAP 93.84€). Cependant, en 2012, une étude espagnole analyse de manière rétrospective les coûts d'un bilan étiologique d'une FPI chez 20 patients (77). Elle met en évidence un coût total jusqu'à la réalisation de la TEP de 11 167€ et un gain de 5471€ grâce à la TEP. En 2016, Balink a comparé de manière rétrospective les stratégies diagnostiques avec ou sans TEP

dans les bilans de SII pour évaluer le coût-efficacité: le coût était significativement plus bas dans le groupe ayant bénéficié d'une TEP (12014 euros versus 5298 euros) (78). C'est aussi un examen dont l'interprétation peut être faussée en cas de diabète déséquilibré et dont certains organes sont mal explorés du fait d'une hyperfixation physiologique soit par hyperconsommation naturelle de glucose soit par excrétion du produit comme le myocarde, le cerveau, le rein ou la vessie. Cependant en 2010, Rabkin ne retrouve aucun impact significatif de l'hyperglycémie sur les faux-négatifs en cas de processus infectieux ou inflammatoire (79).

Un des désavantages de la TEP pourrait être la présence de trop nombreux faux-positifs secondaire au manque de spécificité. Ces faux-positifs peuvent entraîner la réalisation de multiples investigations complémentaires inutiles, contraire à la stratégie diagnostique souhaitée pour les sujets âgés. Cependant, dans notre étude, 33 TEP ont mis en évidence des anomalies sans lien avec le diagnostic final. Elles ont conduit à la réalisation de 12 gestes invasifs sans complication décrite mais non contributifs au bilan étiologique. Ces investigations ne représentent que 0.8% de l'ensemble des examens complémentaires réalisés hors bilan biologique standard. Ceci rejoint les observations de Bleeker en 2007: dans son étude, les TEP considérées comme faux-positives étaient responsables de moins d'1% des explorations totales (36).

Pour préciser davantage la place de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et SII chez le sujet âgé, nous avons recherché s'il existait un profil de patients pour lesquels la TEP serait indiquée en priorité. Pour cela, nous avons étudié les facteurs prédictifs d'une TEP contributive. Sur l'ensemble des critères cliniques et biologiques analysés, quatre paramètres étaient associés significativement à une TEP contributive en analyse univariée: la présence d'adénopathie, l'âge, le diabète et la durée des symptômes. Seules deux de ces variables ont été démontrées comme significatives en analyse multivariée. Il s'agit de la présence d'adénopathie et la durée des symptômes inférieure ou égale à trois mois. Dans son étude prospective en 2007, Bleeker-Rovers avait déjà démontré qu'un diagnostic était plus souvent atteint quand la durée de la fièvre était inférieure à 180 jours (36). Une durée courte des symptômes est également associée à une TEP contributive chez Gafter Gvili et Okuyuku avec respectivement une médiane de 19 jours et un seuil de 3 mois (68,80). La présence d'adénopathie à l'examen clinique est identifiée comme facteur prédictif d'une TEP contributive en analyse multivariée avec un OR à 9.25 [1.84-46.51] ($p=0.01$) dans l'étude de Crouzet (60). En revanche, dans notre étude, aucun marqueur du syndrome inflammatoire n'est lié au caractère contributif de la TEP. Les données de la littérature sont discordantes sur ces paramètres biologiques. En effet, Bleeker- Rovers en 2007 observe que l'ensemble des patients sans syndrome inflammatoire ont une TEP non contributive au diagnostic (36). Balink retrouve à plusieurs reprises un lien avec le syndrome inflammatoire et la TEP : la CRP est identifiée comme un facteur prédictif indépendant de la TEP en analyse multivariée dans son étude en 2014 (67) ; en 2015 il démontre que plus la CRP est élevée, plus la TEP peut être contributive au diagnostic (81). Des valeurs seuils du syndrome inflammatoire sont

mises en évidence dans certaines publications: CRP > 30mg/l (60) ou VS ≥ 75 mm/h (82). D'autres auteurs ne retrouvent cependant aucun lien avec le syndrome inflammatoire et la TEP. Aucun paramètre biologique inflammatoire n'est significativement associé au caractère contributif de la TEP même en analyse univariée pour Gafer Gvili (p=0.173 pour la VS et p=0.692 pour la CRP), Buyschaert et Kim (17,50,68). La CRP est liée en analyse univariée pour Cypierre mais ce lien est non retrouvé en multivariée (70).

Cette étude présente un certain nombre de limites notamment liées à son caractère rétrospectif. En effet, aucun algorithme de stratégie diagnostique n'était imposé. Chaque praticien décidait des examens complémentaires à réaliser et de leur hiérarchie en fonction des signes cliniques du patient et de ses hypothèses diagnostiques. Ainsi, aucun patient de l'étude n'a bénéficié de l'intégralité du bilan de première intention préconisé pour les FPI et SII. Seuls trois patients réalisent ce bilan complet sans effectuer l'IDR tout comme dans l'étude de Federici en 2010 (30). Le délai de réalisation de la TEP est très variable en fonction des habitudes des cliniciens : le délai médian de réalisation de la TEP dans notre étude est de un mois [1-3]. Aucune consultation obligatoire de suivi n'était programmée. Le suivi des patients est donc variable avec une médiane de 19.5 mois [3-34]. L'évolution du SII ou de la FPI est inconnue pour 11 patients. Les données sur la survie des patients sont manquantes pour 54 sujets. Un diagnostic a pu être posé ultérieurement par d'autres praticiens pour les patients sans étiologie retrouvée et perdus de vue : ceci pouvant modifier l'interprétation des résultats de la TEP. La date initiale d'inclusion du 21/07/2008 a été conditionnée par le changement d'appareil de la TEP au CHU de Toulouse d'une TEP simple par une TEP couplée à un scanner. Devant l'évolution technique et pour des soucis de comparabilité, nous avons choisi d'inclure uniquement les patients après la mise en route du nouvel appareil. La date de fin d'inclusion du 31/07/2014 a été choisie pour permettre un suivi des patients d'au moins six mois au moment du début du recueil de données.

Dans notre étude, nous avons choisi de ne pas calculer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives de la TEP. Ces paramètres apparaissent souvent dans les résultats des études de référence mais restent très discutables du fait des limites méthodologiques et du faible échantillon de ces publications. Bleeker-Rovers retrouve dans son étude prospective de 2007 une sensibilité de 88%, une spécificité de 77%, une VPP de 70% et une VPN de 92% de la TEP (36). Mais les données sur ces paramètres sont très variables dans l'ensemble des publications avec une sensibilité fluctuant de 50 à 100%, une spécificité de 23 à 98.4%, une VPP de 30 à 100% et une VPN de 50 à 100%. Cela impose donc une grande prudence sur leur manipulation et interprétation. Si les vrais positifs de la TEP correspondent aux TEP contributives et sont certains, il est plus délicat de définir avec certitude les vrais négatifs, les faux positifs et les faux négatifs en l'absence de gold standard et dans le cadre d'une étude rétrospective. Pour affirmer qu'une TEP soit un faux positif, il faudrait réaliser dans tous les cas des explorations de l'ensemble des anomalies décrites pour confirmer l'absence de lien avec le diagnostic final. Or dans la majorité des cas, ces anomalies ne sont pas explorées car considérées comme mineures, non suspectes ou non en lien avec les hypothèses

diagnostiques. Une TEP normale est considérée comme un faux-négatif si une cause a été identifiée d'une autre manière. Cependant certaines étiologies des FPI ou SII peuvent physiologiquement ne pas fixer sur la TEP comme les fièvres médicamenteuses, les infections à germe intracellulaires. Dans ce cas, l'absence d'hyperfixation représente une aide au diagnostic final et le terme de faux négatif ne semble pas dans ces cas-là approprié. D'autre part, considérer qu'une TEP normale soit un vrai négatif est également discutable. En effet cela nécessite la certitude de l'absence de cause ou lésion identifiable sur la TEP. Ceci implique un suivi régulier et systématique du patient pendant plusieurs mois ou années pour s'assurer de l'absence de pathologie diagnostiquée ultérieurement. C'est pourquoi dans notre étude, nous avons considéré comme contributive seulement les TEP anormales. Mais il faut cependant souligner qu'une TEP normale apporte certaines informations au clinicien: éliminer un certain nombre d'étiologies graves, discuter de la nécessité de poursuivre ou non les investigations devant l'absence d'une altération de l'état général et réaliser une simple surveillance.

6 Conclusion

Les FPI et les SII représentent des motifs de consultation et d'hospitalisation fréquents en Médecine Interne. Si ces deux entités sont amplement étudiées dans la population adulte, il existe peu de données disponibles chez les sujets âgés. Les conséquences potentielles du FPI et d'un SII et des explorations qui en découlent semblent particulièrement péjoratives pour cette population fragile. Une réflexion sur l'optimisation de la stratégie diagnostique s'impose donc pour les sujets âgés. Notre étude est la première à s'intéresser à l'apport de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et des SII chez les sujets de 75 ans et plus. Nos résultats montrent que la TEP est contributive pour 42.2% des patients et pour 31.1% des individus ayant bénéficié d'un scanner non contributif au préalable. La TEP apparaît donc comme un examen complémentaire avantageux dans la prise en charge des FPI et des SII des sujets âgés. Sa place dans la stratégie diagnostique reste encore à être précisée et confirmée. Il est important de compléter ces données par des études prospectives de plus grand effectif avec un algorithme diagnostique prédéfini pour analyser le réel impact de la TEP sur des critères essentiels de la prise en charge des sujets âgés tels que le délai de diagnostic, la durée d'hospitalisation, le nombre d'examen complémentaires réalisés et le coût. La recherche de facteurs prédictifs de non contribution de la TEP pourrait être également un axe d'étude à développer afin de sélectionner les patients qui bénéficieront d'une TEP.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

10.09.16

E. SERRANO

Bon pour impression
Toulouse, le 15 septembre 2016

Dr. SAILLER

Professeur Laurent SAILLER
Médicine Interne - Tél. 05 61 77 96 78
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

7 Références bibliographiques

1. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med Tokyo Jpn.* févr 1994;33(2):67-73.
2. Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 10 mars 2003;163(5):545-51.
3. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 25 mars 1996;156(6):618-20.
4. Hot A, Pérard L, Coppéré B, Dupond J-L, Lorcerie B, Seve P, et al. Devenir à cinq ans des malades dont la fièvre prolongée reste inexplicée au-delà d'un an. *Rev Médecine Interne.* déc 2006;27(S3):S290-1.
5. Vanderschueren S, Eyckmans T, De Munter P, Knockaert D. Mortality in patients presenting with fever of unknown origin. *Acta Clin Belg.* févr 2014;69(1):12-6.
6. Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on. *J Intern Med.* mars 2003;253(3):263-75.
7. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* févr 1961;40:1-30.
8. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991;11:35-51.
9. Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. *Clin Med Lond Engl.* juin 2015;15(3):280-4.
10. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Boxelaer IV, Wauters E, Knockaert DDC. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *Eur J Intern Med.* juill 2009;20(4):415-8.
11. Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(8):632-8.
12. Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci.* oct 2012;344(4):307-16.
13. Sioka C, Assimakopoulos A, Fotopoulos A. The diagnostic role of (18) F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Invest.* juin 2015;45 (6):601-8.
14. Besson FL, Chaumet-Riffaud P, Playe M, Noel N, Lambotte O, Goujard C, et al. Contribution of (18)F-FDG PET in the diagnostic assessment of fever of unknown origin (FUO): a stratification-based meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2 avr 2016;43:1887-95.

15. Kjaer A, Lebech A-M, Eigtved A, Højgaard L. Fever of unknown origin: prospective comparison of diagnostic value of 18F-FDG PET and 111In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2004;31(5):622-6.
16. Rosenbaum J, Basu S, Beckerman S, Werner T, Torigian DA, Alavi A. Evaluation of diagnostic performance of 18F-FDG-PET compared to CT in detecting potential causes of fever of unknown origin in an academic centre. *Hell J Nucl Med*. déc 2011;14(3):255-9.
17. 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*. juill 2012;42(7):834-7.
18. 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 IJNM Off J Soc Nucl Med India*. sept 2015;30(3):204-12.
19. Norman DC, Wong MB, Yoshikawa TT. Fever of unknown origin in older persons. *Infect Dis Clin North Am*. déc 2007;21(4):937-945, viii.
20. Tal S, Guller V, Gurevich A, Levi S. Fever of unknown origin in the elderly. *J Intern Med*. oct 2002;252(4):295-304.
21. Chen Y, Zheng M, Hu X, Li Y, Zeng Y, Gu D, et al. Fever of unknown origin in elderly people: a retrospective study of 87 patients in China. *J Am Geriatr Soc*. janv 2008;56(1):182-4.
22. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. nov 1993;41(11):1187-92.
23. Önal İK, Cankurtaran M, Çakar M, Halil M, Ülger Z, Doğu BB, et al. Fever of unknown origin: What is remarkable in the elderly in a developing country? *J Infect*. juin 2006;52(6):399-404.
24. Yamanouchi M, Uehara Y, Yokokawa H, Hosoda T, Watanabe Y, Shiga T, et al. Analysis of 256 cases of classic fever of unknown origin. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2014;53(21):2471-5.
25. Hirsch CH, Sommers L, Olsen A, Mullen L, Winograd CH. The natural history of functional morbidity in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc*. déc 1990;38(12):1296-303.
26. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc*. avr 2003;51(4):451-8.
27. Affronti M, Mansueto P, Soresi M, Abbene AM, Affronti A, Valenti M, et al. Low-grade fever: how to distinguish organic from non-organic forms. *Int J Clin Pract*. févr 2010;64(3):316-21.
28. Bouter C, Braune I, Meller B, Sahlmann C, Ritter C, Meller J. 18F-FDG-PET/CT in unexplained elevated inflammatory markers. *Joining entities. Nukl Nucl Med*. 12 sept 2016;55(6).
29. Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EMHA, Corstens FHM, van der Meer JWM, Oyen WJG. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2004;31(1):29-37.
30. Federici L, Blondet C, Imperiale A, Sibilio J, Pasquali J-L, Pflumio F, et al. Value of 18F-FDG-PET/CT in patients with fever of unknown origin and unexplained prolonged inflammatory

syndrome: a single centre analysis experience: Value of 18F-FDG-PET/CT in patients. *Int J Clin Pract.* janv 2010;64(1):55-60.

31. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore).* mai 1993;72(3):184-96.
32. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, Demey W, Durnez A, Blockmans D, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med.* 12 mai 2003;163(9):1033-41.
33. Norman DC, Yoshikawa TT. FEVER IN THE ELDERLY. *Infect Dis Clin North Am.* mars 1996;10(1):93-9.
34. Wakefield KM, Henderson ST, Streit JG. Fever of unknown origin in the elderly. *Prim Care.* juin 1989;16(2):501-13.
35. Norman DC. Fever in the Elderly. *Clin Infect Dis.* 7 janv 2000;31(1):148-51.
36. 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.* mai 2007;34(5):694-703.
37. Robine A, Hot A, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Broussolle C, Sève P. Fever of unknown origin in the 2000s: Evaluation of 103 cases over eleven years. *Presse Médicale.* sept 2014;43(9):e233-40.
38. Moragas M, Cozar MP, Buxeda M, Soler M, Riera E, García JR. Study of patients with prolonged fever with (18)F-FDG PET/CT. *Radiologia.* 6 avr 2015;
39. Popovska-Jovicić B, Canović P, Gajović O, Raković I, Mijailović Z. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients. *Vojnosanit Pregl.* janv 2016;73(1):21-5.
40. Yu K-K, Chen S-S, Ling Q-X, Huang C, Zheng J-M, Cheng Q, et al. Fever of unknown origin: report of 107 cases in a university hospital. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(12):5862-6.
41. Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, Kanazawa K, Torikai K, Ohno S, et al. Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open.* 2013;3(12):e003971.
42. Turkulov V, Brkić S, Sević S, Marić D, Tomić S. Fever of unknown origin in elderly patients. *Srp Arh Celok Lek.* févr 2011;139(1-2):64-8.
43. Esposito AL, Gleckman RA. Fever of unknown origin in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* nov 1978;26(11):498-505.
44. 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.* févr 2011;22(1):112-6.
45. Bofinger JJ, Schlossberg D. Fever of unknown origin caused by tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am.* déc 2007;21(4):947-962, viii.

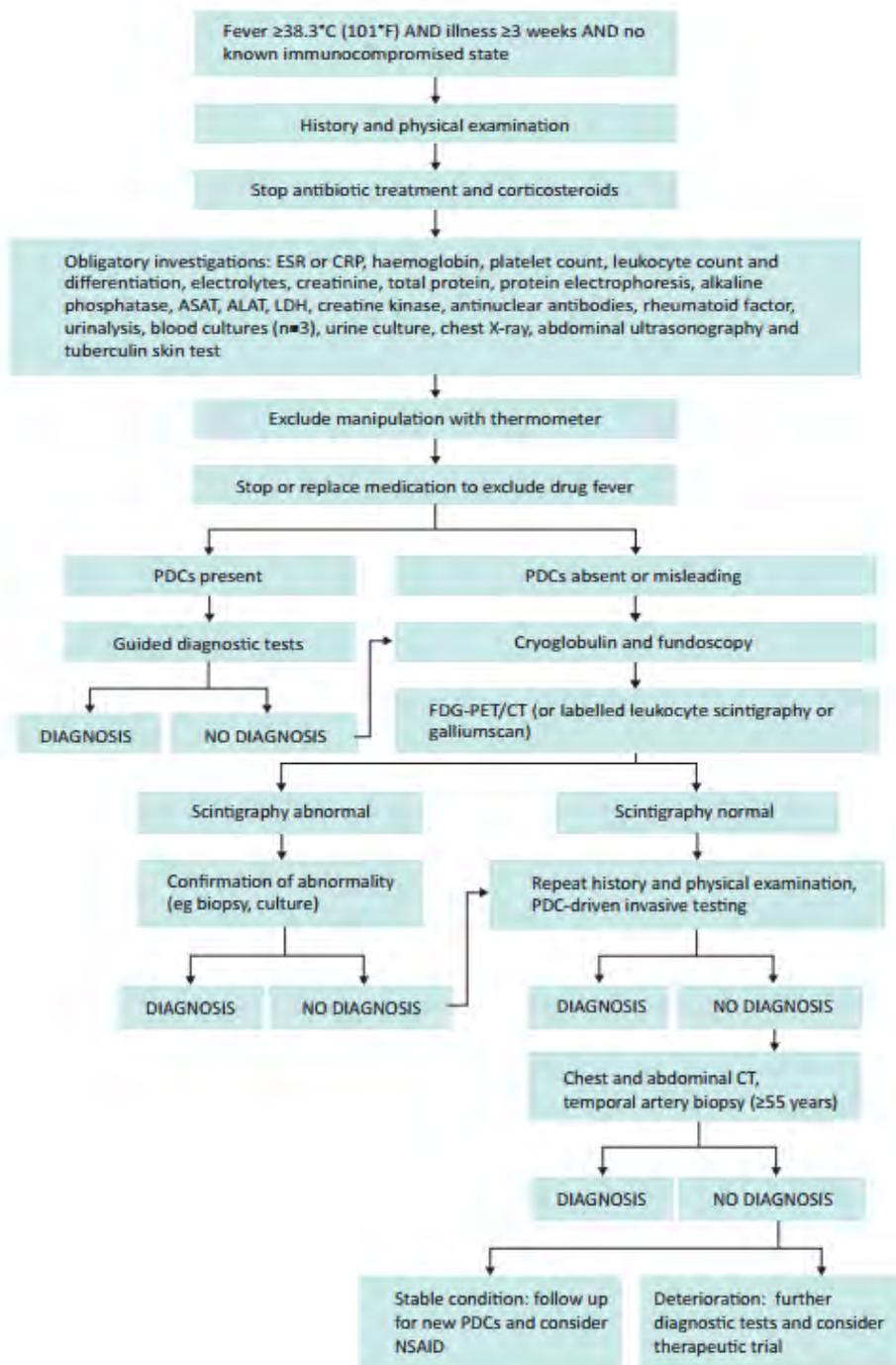
46. Keidar Z, Gurman-Balbir A, Gaitini D, Israel O. Fever of unknown origin: the role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2008;49(12):1980-5.
47. Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med.* nov 2000;27(11):1617-25.
48. Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun.* juill 2001;22(7):779-83.
49. Blockmans D, Knockaert D, Maes A, De Caestecker J, Stroobants S, Bobbaers H, et al. Clinical value of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2001;32(2):191-6.
50. Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med.* juin 2004;15(3):151-6.
51. Jaruskova M, Belohlavek O. Role of FDG-PET and PET/CT in the diagnosis of prolonged febrile states. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2006;33(8):913-8.
52. 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.* déc 2009;34(12):862-8.
53. 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.* mars 2010;73(3):518-25.
54. 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.* sept 2010;31(9):788-92.
55. 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 (Torino).* août 2011;116(5):809-20.
56. Ergül N, Halac M, Cermik TF, Ozaras R, Sager S, Onsel C, et al. The Diagnostic Role of FDG PET/CT in Patients with Fever of Unknown Origin. *Mol Imaging Radionucl Ther.* avr 2011;20(1):19-25.
57. Kubota K, Nakamoto Y, Tamaki N, Kanegae K, Fukuda H, Kaneda T, et al. FDG-PET for the diagnosis of fever of unknown origin: a Japanese multi-center study. *Ann Nucl Med.* juin 2011;25(5):355-64.
58. Benesser Alaoui H, Harmouche H, Maamar M, Elalj A, Adnaoui M, Tazi Mezalek Z, et al. Apport de la tomographie par émission de positons dans les syndromes inflammatoires inexpliqués : à propos de 13 cas. *Rev Médecine Interne.* déc 2012;33(S2):A174-5.
59. Pedersen TI, Roed C, Knudsen LS, Loft A, Skinhoj P, Nielsen SD. Fever of unknown origin: a retrospective study of 52 cases with evaluation of the diagnostic utility of FDG-PET/CT. *Scand J Infect Dis.* janv 2012;44(1):18-23.

60. Crouzet J, Boudousq V, Lechiche C, Pouget JP, Kotzki PO, Collombier L, et al. Place of 18F-FDG-PET with computed tomography in the diagnostic algorithm of patients with fever of unknown origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2012;31(8):1727-33.
61. Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, Balan K. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect*. juill 2012;65(1):71-9.
62. 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*. mai 2013;31(5):320-7.
63. 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 IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. févr 2014;19:53-8.
64. 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*. sept 2014;35(9):955-60.
65. Reffad A-M, Parisse S, Bonnefoy P-B, Prevot-Bitot N, Granjon D, Decousus M, et al. Rôle de la [18]-FDG TEP/TDM dans les syndromes inflammatoires inexpliqués ou d'origine inconnue. *Médecine Nucl*. mai 2014;38(3):145.
66. Deliu D, Castilla-Lièvre M-A, Boulahbel O, Desarnaud S, Fior R. Place de la TEP/TDM au 18F-FDG dans le bilan étiologique des syndromes inflammatoires inexpliqués. *Médecine Nucl*. mai 2014;38(3):145.
67. 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*. mai 2014;39(5):419-25.
68. 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 Mon J Assoc Physicians*. avr 2015;108(4):289-98.
69. 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*. janv 2016;37(1):57-65.
70. Cypierre A. Impact de la tomographie par émission de positrons dans le stratégie diagnostique des fièvres d'origine indéterminée ou des syndromes inflammatoires nus chez l'adulte immunocompétent [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2012.
71. 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 (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
72. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. *Arch Intern Med*. 23 nov 2009;169(21):2018-23.

73. Dasgupta B, Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Concise guidance: diagnosis and management of giant cell arteritis. *Clin Med Lond Engl*. août 2010;10(4):381-6.
74. Hooisma GA, Balink H, Houtman PM, Slart RHJA, Lensen KDF. Parameters related to a positive test result for FDG PET(/CT) for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. mai 2012;31(5):861-71.
75. Dong M, Zhao K, Liu Z, Wang G, Yang S, Zhou G. A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol*. déc 2011;80(3):834-44.
76. Sourdet S, Lafont C, Rolland Y, Nourhashemi F, Andrieu S, Vellas B. Preventable Iatrogenic Disability in Elderly Patients During Hospitalization. *J Am Med Dir Assoc*. 1 août 2015;16(8):674-81.
77. Becerra Nakayo EM, García Vicente AM, Soriano Castrejón AM, Mendoza Narváez JA, Talavera Rubio MP, Poblete García VM, et al. [Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (18)F-FDG PET-CT: a proposal of diagnostic algorithm]. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. août 2012;31(4):178-86.
78. 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*. août 2015;42(9):1408-13.
79. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A Comparative analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juill 2010;51(7):1015-20.
80. 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 Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 10 nov 2015;
81. 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*. juin 2015;36(6):604-9.
82. Girard C. Apport du Pet Scan dans le diagnostic étiologique des fièvres prolongées inexplicées classiques de l'adulte: à propos de 100 cas [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2010.

8 Annexes

8.1 Annexe 1: Exemple d'algorithme de stratégie diagnostique des FPI proposé par Mulders-Manders en 2015



Mulders-Manders C, Simon A, Bleeker-Rovers C. Fever of unknown origin. Clin Med Lond Engl. juin 2015;15(3):280-4.

Title: Contribution of positron emission tomography for the diagnostic in the elderly patients (75 years and older) with fever of unknown origin and inflammation of unknown origin

Abstract: Fever of Unknown Origin (FUO) and Inflammation of Unknown Origin (IUO) are frequent motifs in Internal Medicine consultation. If the two are widely studied in the adult population, there are few data in the elderly. However, old people have specific features that require appropriate care. The objective of this research is to evaluate the diagnostic value of the Positron Emission Tomography (PET) in the elderly population (75 years and older) with FUO or IUO. Ninety patients were included from 07/21/2008 to 07/31/2014 from the data of the nuclear medicine department. A diagnosis was made in 60 cases with a predominance of non-infectious inflammatory diseases (31/60), malignancies (15/60), infectious diseases (11/60) and miscellaneous diseases (3/60). PET was helpful in 42.2% of patients and 31.1% of subjects who made at first a body computed tomography. The presence of lymphadenopathy and a symptoms duration less than or equal to three months were identified as predictors of a contributory PET in multivariate analysis. Further prospective studies of more effective with a predefined diagnostic strategy algorithm are necessary to complete the data and specify the actual impact of PET in the diagnostic of FUO and IUO for the elderly.

Keywords: fever of unknown origin, inflammation of unknown origin, positron emission tomography, elderly

Contribution de la tomographie par émission de positons dans le bilan étiologique des fièvres prolongées inexpliquées et des syndromes inflammatoires inexpliqués chez le sujet âgé de 75 ans et plus.

RESUME EN FRANÇAIS :

Les Fièvres Prolongées Inexpliquées (FPI) et les Syndromes Inflammatoires Inexpliqués (SII) représentent des motifs fréquents de consultation et d'hospitalisation en Médecine Interne. Si ces deux entités sont amplement étudiées dans la population adulte, il existe peu de données disponibles chez les sujets âgés. Or, la personne âgée présente des spécificités nécessitant une prise en charge adaptée. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la contribution de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) dans le bilan étiologique des FPI et SII chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Quatre-vingt-dix patients ont été inclus du 21/07/2008 au 31/07/2014 à partir des données du service de médecine nucléaire. Un diagnostic a été retenu dans 60 cas avec une prédominance des maladies inflammatoires non infectieuses (31/60) puis des néoplasies (15/60), des infections (11/60) et trois causes diverses. La TEP a apporté une aide au diagnostic pour 42.2% des patients et pour 31.1% des sujets ayant bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste non contributif au préalable. La présence d'adénopathies et une durée des symptômes inférieure ou égale à trois mois ont été identifiées comme des facteurs prédictifs d'une TEP contributive en analyse multivariée. Des études prospectives complémentaires de plus grand effectif, avec un algorithme de stratégie diagnostique prédéfini, sont nécessaires pour compléter ces données et préciser le réel impact de la TEP dans le bilan étiologique des FPI et SII des sujets âgés

TITRE EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : fièvre prolongée inexpliquée, syndrome inflammatoire inexpliqué, tomographie par émission de positon, sujet âgé

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 allées Jules Guesde BP 72023 1073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Dr. Laurent BALARDY