



Approche de la fièvre d'origine indéterminée : place de la tomographie par émission de positons

Rev Med Suisse 2010; 6: 249-53

G. Poncini
M. Nendaz

Drs Gabriele Poncini
et Mathieu Nendaz
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne
HUG, 1211 Genève 14
mathieu.nendaz@hcuge.ch
gabriele.poncini@hcuge.ch

Approach to fever of unknown origin: the role of positron-emission tomography

Despite important advances in diagnostic medical techniques, fever of unknown origin (FUO) still remains a major challenge. This article tries to determine how much the ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography coupled to computed tomography (FDG-PET/CT) contributes to the final diagnosis explaining FUO. It also analyzes whether its position in the investigation algorithm may be defined precisely. Our literature review revealed that FDG-PET/CT demonstrates an important potential to replace some traditional radiographic tests but that its position in the strategy of investigations remains to be further defined. The available studies are presently scarce, heterogeneous, and sometimes discordant.

Malgré les importants progrès de la technologie médicale, la fièvre d'origine indéterminée (FOI) reste encore un défi majeur. Cet article essaie de déterminer dans quelle mesure la tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (TEP au FDG), couplée à la tomodensitométrie axiale computerisée (CT), contribue au diagnostic final et quelle est sa place dans la stratégie diagnostique globale en cas de FOI. La revue de la littérature effectuée révèle que la TEP au FDG, couplée au CT, a le potentiel de remplacer certaines techniques radiologiques dans l'investigation d'une FOI, mais que sa position dans l'algorithme d'investigations doit encore être précisée. Les études disponibles sont peu nombreuses, hétérogènes et parfois discordantes.

INTRODUCTION

La fièvre d'origine indéterminée (FOI) est un problème de médecine interne rencontré chez environ 3% des patients hospitalisés et dans 1-2% des consultations d'un centre d'infectiologie.^{1,2} Cependant, son approche étiologique reste de nos jours encore mal définie, ce d'autant plus que la panoplie des outils d'investigation s'enrichit sans cesse, comme l'utilisation de certains marqueurs ou de tests d'imagerie sophistiqués. Parmi ces derniers, la tomographie par émission de positons (TEP), utilisant comme traceur le ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (FDG), et couplée à la tomodensitométrie axiale computerisée (CT), tient une place potentiellement importante. Cet article essaie de préciser son rôle dans la démarche diagnostique des FOI.

CARACTÉRISTIQUES DE LA FIÈVRE D'ORIGINE INDÉTERMINÉE

Définitions

La FOI a été définie pour la première fois en 1961 (Petersdorf et Beeson),² comme un état fébrile de plus de 38,5°C, à plusieurs reprises, durant plus de trois semaines et sans diagnostic après des investigations appropriées pendant une semaine d'hospitalisation. Durack et coll.³ revoient cette définition en 1991 : l'évaluation hospitalière est raccourcie à trois jours ou remplacée par trois consultations avec investigations appropriées en ambulatoire. Une nouvelle classification en quatre catégories de FOI est également proposée : classique chez l'immunocompétent, nosocomiale, chez le neutropénique et en cas de VIH-sida.^{3,4} Aujourd'hui, une définition tenant compte de la persistance de la fièvre après un nombre minimal de tests, plutôt que du temps d'hospitalisation ou du nombre de consultations, semblerait plus adéquate pour parler de FOI.^{5,6} De manière similaire, certains auteurs introduisent la notion d'inflammation d'origine indéterminée (IOI) en utilisant les critères suivants : durée de plus de trois semaines, température ne dépassant pas 38,3°C lors de trois contrôles différents, marqueurs de l'inflammation augmentés en l'absence de diagnostic après des investigations appropriées durant trois jours d'hospitalisation ou trois visites ambulatoires. Cette IOI serait à considérer et à investiguer, selon ces auteurs, comme une FOI.⁷

Etiologies et investigations

Une revue des causes de FOI et des investigations à pratiquer a été publiée récemment dans la *Revue médicale suisse*⁸ et ne sera pas reprise ici en détail. L'évolution des étiologies principales au cours du temps est résumée sur la **figure 1**.² Les investigations initiales à pratiquer face à un état fébrile persistant chez un hôte immunocompétent varient en fonction des études,^{5,6,8,9} mais on retrouve néanmoins les mêmes principes de base: une anamnèse détaillée (durée de la fièvre, contagé, prise de médicaments, contact avec animaux, loisirs/voyages, antécédents) associée à un examen physique complet à répéter plusieurs fois avant de réaliser des examens complémentaires, si possible dirigés.^{5,8} A titre d'exemple, le **tableau 1** liste les examens minimaux à pratiquer avant de considérer que le patient présente une FOI, s'ils reviennent tous négatifs ou normaux.⁶ A partir de là, il n'existe pas d'algorithme consensuel et validé des investigations à pratiquer et de leur

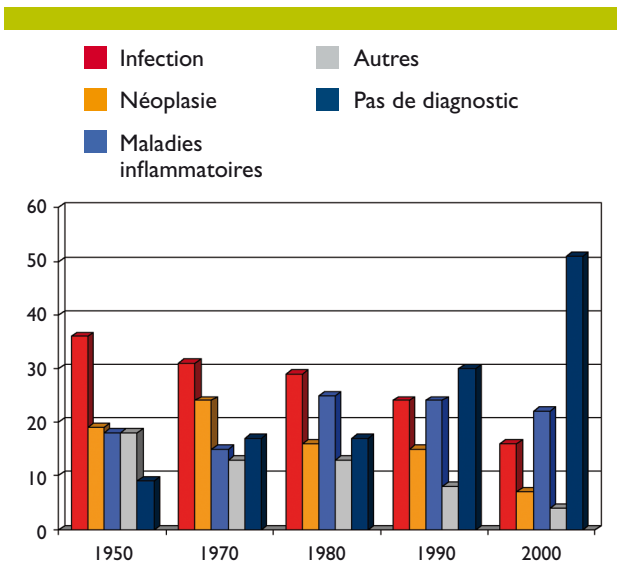


Figure 1. Evolution des étiologies de fièvre d'origine indéterminée au cours des 40 dernières années (Adaptée de réf.²).

Tableau 1. Evaluation minimale face à une fièvre prolongée, avant de considérer qu'il s'agit d'une fièvre d'origine indéterminée⁶

- Formule sanguine complète (répartition)
- Biochimie sanguine, avec tests hépatiques complets, LDH et CK
- Electrophorèse des protéines sanguines
- Vitesse de sédimentation et CRP
- Examen cytot bactériologique urinaire
- Facteur rhumatoïde et facteurs antinucléaires
- Hémocultures (3 paires) avant toute antibiothérapie
- Sérologies CMV, EBV, VIH et autres, selon épidémiologie
- Mantoux et dosage de l'interféron (test QuantiFERON ou TB-spot)
- Radiographie du thorax et échographie abdominale (souvent CT thoraco-abdominal)

FOI: fièvre d'origine indéterminée; LHD: lactate déshydrogénase; CK: créatine kinase; CRP: C-réactive protéine; CMV: cytomégalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

séquence en cas de FOI,² ce d'autant moins que l'avènement de nouvelles techniques, comme la TEP, apporte des éléments nouveaux pouvant potentiellement remettre en question les pratiques.

TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS AU ¹⁸F-FLUORODÉSOXYGLUCOSE (TEP AU FDG)

Principes et caractéristiques

Les cellules inflammatoires, comme les cellules néoplasiques, ont une forte activité glycolytique et présentent une surexpression de différents transporteurs membranaires du glucose qui captent également le fluorodésoxyglucose (FDG). Ce dernier est phosphorylé pour entrer dans la voie de la glycolyse mais, contrairement au glucose, cette molécule ne peut pas être scindée par la voie glycolytique et est piégée dans la cellule. Lorsqu'elle est marquée par le ¹⁸F, un radionucléide émetteur de positons dont la demi-vie physique est de 110 minutes, il devient possible de mesurer l'activité métabolique d'un tissu à l'aide d'une tomographie (TEP ou *PET* en anglais). Ainsi, tout organe ou toute lésion, contenant des cellules dont le métabolisme glucidique est accru, seront mis en évidence par une hyperfixation.^{10,11} Cet examen permet donc de détecter non seulement des affections malignes, mais aussi des affections inflammatoires ou infectieuses pouvant être à l'origine de la FOI.^{10,12,13}

Par rapport à la tomodensitométrie (TDM ou CT) ou à la résonance magnétique (IRM), la TEP au FDG peut mettre en évidence une lésion à un stade précoce, par exemple avant une modification anatomique, sans risque d'allergie ou autre complication liés à un produit de contraste radiologique.^{10,11,14} En comparaison à d'autres tests fonctionnels de médecine nucléaire, cet examen est plus performant que la scintigraphie au citrate de ⁶⁷Gallium,¹⁴ il comporte moins de manipulations risquées que la scintigraphie aux leucocytes marqués¹⁴ et est moins irradiant que la plupart des autres techniques scintigraphiques. Il est plus rapidement interprétable, en deux heures environ, et permet d'explorer le corps entier avec une bonne reproductibilité inter-observateurs.^{10,11,14} De plus, cette technique peut être couplée avec le CT (TEP/CT ou *PET/CT* en anglais), permettant un meilleur repérage anatomique tridimensionnel des zones captantes.

Cette méthode comporte cependant des inconvénients: certains organes avec forte activité métabolique captent le FDG et seront donc positifs à l'examen, de même que les organes excréteurs du marqueur, rendant l'analyse de ces régions plus compliquée. C'est le cas du cerveau (surtout cortex et ganglions basaux), du myocarde (captation inconstante et en plages), des reins, de la vessie et en partie du cadre colique par péristaltisme de la musculature lisse.¹¹ La captation au niveau du système réticulo-endothélial, notamment la moelle osseuse, est variable.⁹ L'examen peut être difficilement interprétable chez les diabétiques non compensés en raison d'une captation diminuée du FDG par les lésions inflammatoires. Finalement, cet examen reste coûteux et relativement peu accessible à large échelle.¹¹



Tableau 2. Etudes évaluant la TEP au FDG dans l'investigation d'une FOI
(Adapté de réf.^{12,13}).

Auteurs	Design	N	INF (%)	MINI (%)	NEO (%)	DIV (%)	ESD (%)	TEP au FDG utile (%)
Meller et coll., 2000 ¹⁹	P	20	40	25	10	15	10	55 (VPP 92; VPN 75)
Blockmans et coll., 2001 ²⁰	P	58	18	29	10	9	34	41 (VPP et VPN -)
Lorenzen et coll., 2001 ²¹	R	16	19	50	6	6	19	69 (VPP 92; VPN 100)
Bleeker-Rovers et coll., 2004 ²²	R	35	17	11	17	9	46	37 (VPP 87; VPN 95)
Kjaer et coll., 2004 ²³	P	19	26	16	6	16	36	16 (VPP 30; VPN 67)
Buysschaert et coll., 2004 ²⁴	R	74	9	5	16	19	51	26 (VPP et VPN -)
Bleeker-Rovers et coll., 2007 ¹⁶	P	70	17	23	7	3	50	33 (VPP 70; VPN 92)
Federici et coll., 2008 ¹⁵	R	10	40	30	0	0	30	50

FOI: fièvre d'origine indéterminée; TEP au FDG: tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose; N: nombre de patients étudiés par série; INF: infection; MINI: maladie inflammatoire non infectieuse; NEO: néoplasie; DIV: pathologies diverses; ESD: examens sans diagnostic; P: prospective; R: rétrospective; VPP: valeur prédictive positive; VPN: valeur prédictive négative.

Utilité de la TEP au FDG couplée au CT dans l'investigation de la fièvre d'origine indéterminée

La littérature sur l'utilisation de la TEP au FDG pour investiguer une FOI est relativement inhomogène, notamment en raison des divers types de populations étudiées. On distingue en effet des études incluant des patients de médecine interne avec FOI, des patients avec FOI dans des contextes spécifiques (VIH,⁴ neutropénie ou infections nosocomiales) et des patients souffrant de maladies spécifiques déjà suspectées cliniquement comme une ostéomyélite, un pied diabétique compliqué, une infection de greffe vasculaire ou de fistule, etc.^{10,12} Nous traiterons dans cette revue essentiellement de la première catégorie.

Description des études

Huit études récentes évaluant la TEP au FDG dans l'investigation d'une FOI sont détaillées dans le **tableau 2**. Elles concluent à une contribution de cet examen au diagnostic final dans 16 à 69% des cas. Alors que la plupart de ces études concernent la TEP au FDG seule, l'étude rétrospective de Federici et coll., en 2008,¹⁵ est la première à évaluer cet examen couplé au CT sur dix patients avec FOI. Cet examen a contribué au diagnostic final dans 50% des cas, mais de manière décisive dans seulement 23% des cas, lorsqu'aucun autre examen (comme le CT par exemple) n'avait auparavant fourni le moindre indice. Les auteurs considèrent donc que cet examen doit être conduit en seconde ligne, après avoir utilisé les techniques d'imagerie conventionnelles.

Cette attitude contraste avec celle proposée par Bleeker-Rovers et coll.¹⁶ dans une étude prospective de 2007 utilisant la TEP au FDG (non couplée au CT). L'originalité de cette étude est d'avoir sélectionné les patients, non pas lorsqu'ils étaient adressés en médecine nucléaire par les médecins référents, mais dans le cadre d'un algorithme d'investigations global (**figure 2**). Selon cette approche, la TEP au FDG intervient précocement, après les examens initiaux chez les patients sans piste clinique, et permet de détecter si des lésions doivent être investiguées par des tests supplémentaires dirigés. Les caractéristiques de la

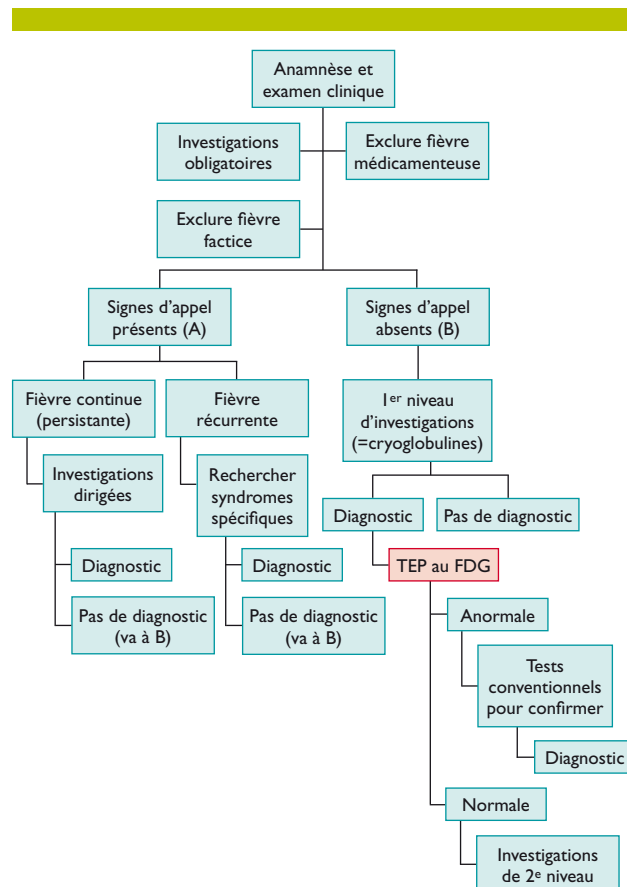


Figure 2. Algorithme d'investigations face à une FOI

Exemple non validé utilisé dans l'étude de Bleeker-Rovers.¹⁶ Les investigations obligatoires sont celles du **tableau 1**. Les investigations de deuxième niveau sont, par exemple, une biopsie médullaire ou d'une artère temporale. FOI: fièvre d'origine indéterminée.

TEP pour diagnostiquer ou détecter une maladie focale susceptible d'être précisée par un examen supplémentaire sont résumées dans le **tableau 3**. L'examen a contribué au diagnostic chez 33% de tous les patients et chez 66% des pa-

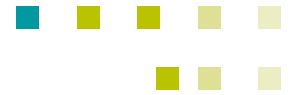


Tableau 3. Caractéristiques de la TEP au FDG pour diagnostiquer une maladie focale expliquant une FOI chez 70 patients sans piste clinique dans l'étude de Bleeker-Rovers¹⁶

	Lésion focale expliquant une FOI (N)	Pas de lésion focale expliquant une FOI ou pas de diagnostic final (N)	
TEP positive (N)	23	10	VPP 70%
TEP négative (N)	3	34	VPN 92%
	Sensibilité 89%	Spécificité 77%	Prévalence 37%

FOI: fièvre d'origine indéterminée; TEP au FDG: tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose; VPP: valeur prédictive positive; VPN: valeur prédictive négative.

tients avec un diagnostic final. A noter qu'il n'a été contributif chez aucun des onze patients avec CRP ou VS normales.

Les pathologies retrouvées dans ces études expliquant finalement la FOI sont variables, mais infections et maladies inflammatoires sont les plus fréquentes, conformément aux prévalences actuelles (figure 1). A noter la détection accrue de vasculites des grands vaisseaux, probablement sous-diagnostiquées auparavant,⁹ faisant de la TEP au FDG un probable examen de choix pour le diagnostic et le suivi de ces pathologies, actuellement en cours d'évaluation.^{9,17,18}

Evaluation critique des études

Le nombre de publications à ce sujet est à ce jour peu élevé, représentant dans l'ensemble un peu plus de 300 patients. Plusieurs d'entre elles sont rétrospectives, notamment le travail de Federici¹⁵ qui est le seul à avoir étudié la TEP/CT (tableau 2). Ces études sont hétérogènes concernant la définition de la FOI et la place de la TEP au FDG dans la séquence des investigations. En effet, les patients sont le plus souvent recrutés au moment où ils sont adressés à un centre de médecine nucléaire par des médecins référents, en général d'un département de médecine interne. Une exception notable est l'étude de Bleeker-Rovers¹⁶ décrite ci-dessus.

En l'absence de *gold standard*, il faut aussi souligner la difficulté à calculer formellement sensibilité et spécificité de la TEP au FDG dans l'investigation d'une FOI. Premièrement, il faut s'entendre sur ce que l'on recherche: dans la plupart des cas, c'est la sensibilité de ce test à détecter une lésion focale active, menant à réaliser un examen diagnostique supplémentaire décisif, et non la capacité à poser d'emblée un diagnostic final. Sa performance va donc en partie également dépendre des caractéristiques des tests utilisés ultérieurement. Lorsque la TEP au FDG est négative, on peut certes dire qu'il n'existe vraisemblablement pas de lésion focale active métaboliquement expliquant la FOI, au vu de sa bonne valeur prédictive négative (tableau 3), mais cela n'exclut pas la présence d'une autre maladie à rechercher par d'autres tests. L'utilisation de la fréquence

à laquelle l'examen a été utile au diagnostic est également sujette à caution puisque les critères d'utilité varient également d'une étude à l'autre, selon que ce test a été indispensable ou non pour aboutir au diagnostic final.

Ainsi, même si cet examen semble utile en cours d'investigations d'une FOI, il n'existe pas à ce jour de données suffisamment solides pour proposer un algorithme diagnostique où la TEP au FDG aurait une place déterminée après l'évaluation minimale décrite dans le tableau 1. Notamment, depuis l'avènement du couplage de cette technique au CT, les données manquent pour déterminer si cet examen devrait être pratiqué précocement pour éviter de se retrouver dans une situation où l'on pratique d'abord un CT ou une IRM pour, finalement, prescrire une TEP-CT. Des études prospectives de diverses stratégies globales d'investigations permettraient de mieux cerner la question et de valider si l'approche décrite dans la figure 2 est adéquate.

CONCLUSION

La FOI est une problématique fréquente en médecine interne. S'il existe un certain consensus sur les tests initiaux à pratiquer dans cette situation, la place de la TEP au FDG est encore mal définie dans la démarche d'investigations, et d'autant moins pour un couplage avec le CT. Les données disponibles à ce jour sont peu nombreuses et de qualité inhomogène, mais cet examen a le potentiel de remplacer certaines techniques radiologiques utilisées jusqu'à présent, notamment depuis son association avec le CT et potentiellement avec l'IRM. Il faut cependant être conscient que le diagnostic étiologique définitif de la FOI dépendra le plus souvent d'un examen supplémentaire dirigé par la TEP au FDG, à l'exception éventuelle des vasculites des gros vaisseaux. Des études supplémentaires sont nécessaires, multicentriques, randomisées et prospectives incluant des patients consécutifs ambulatoires et hospitalisés provenant de diverses spécialités et comparant diverses stratégies globales d'investigations incluant la TEP au FDG couplée au CT. ■

Implications pratiques

- > L'investigation d'une fièvre prolongée commence par une anamnèse et un examen physique minutieux, ainsi que des tests initiaux codifiés, car il s'agit plus souvent d'une présentation atypique d'une pathologie habituelle que d'une pathologie exotique
- > La tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (TEP au FDG), couplée au CT, a le potentiel de remplacer certaines techniques radiologiques dans l'investigation d'une fièvre d'origine indéterminée mais sa place dans l'algorithme d'investigations doit encore être précisée
- > L'utilité de la TEP au FDG dans le cadre de maladies spécifiques néoplasiques, vasculitiques ou infectieuses fait l'objet d'études propres à ces pathologies



Bibliographie

- 1** ** Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:26-38.
- 2** Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003;163:545-51.
- 3** Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: Reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991;11:35-51.
- 4** Castaigne C, Tondeur M, de Wit S, et al. Clinical value of FDG-PET/CT for the diagnosis of human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: A retrospective study. *Nucl Med Commun* 2009;30:41-7.
- 5** Dupond JL. Fever of unknown origin: Diagnostic strategies and tactical approaches. *Rev Med Interne* 2008;29:946-56.
- 6** Vidal E, Ly K, Fauchais A-L, Monteil J. Fièvres prolongées d'origine inconnue. *Médecine Nucléaire* 2009;33:522-32.
- 7** Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: Two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009;20:415-8.
- 8** De Iaco AC, Praz G. Fièvre qui dure: que faire? *Rev Med Suisse* 2008;4:2142-4.
- 9** ** Meller J, Sahlmann CO, Gurocak O, Liersch T, Meller B. FDG-PET in patients with fever of unknown origin: The importance of diagnosing large vessel vasculitis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:51-63.
- 10** * Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, et al. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: Present role and future possibilities. *Semin Nucl Med* 2009;39:36-51.
- 11** Bonardel G, Gontier E, Carmoi T, et al. Place de la tomographie par émission de positons dans la prise en charge des fièvres d'origine inconnue. *Médecine Nucléaire* 2008;32:154-60.
- 12** ** Kumar R, Basu S, Torigan D, et al. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:209-24.
- 13** Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007;48:35-45.
- 14** * Bleeker-Rovers CP, van der Meer JW, Oyen WJ. Fever of unknown origin. *Semin Nucl Med* 2009;39:81-7.
- 15** * Federici L, Blondet C, Imperiale A, 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. *Int J Clin Pract* 2008; epub ahead of print.
- 16** ** Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Mudde AH, et al. A prospective multi-centre study of the value of FDG-PET as part of a structured diagnostic protocol in patients with fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:694-703.
- 17** Akin E, Coen A, Momeni M. PET-CT findings in large vessel vasculitis presenting as FUO, a case report. *Clin Rheumatol* 2009;28:737-8.
- 18** Liu Q, Chang Z, Qin M. Diagnosis of a 65-year-old male patient with Takayasu's arteritis by ¹⁸F-FDG PET/CT. *Rheumatol Int* 2009; epub ahead of print.
- 19** Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, 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* 2000;27:1617-25.
- 20** Blockmans D, Knockaert D, Maes A, et al. Clinical value of ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32:191-6.
- 21** Lorenzen J, Buchert R, Bohuslavizki KH. Value of FDG PET in patients with fever of unknown origin. *Nucl Med Commun* 2001;22:779-83.
- 22** Bleeker-Rovers CP, de Kleijn EM, Corstens FH, van der Meer JW, Oyen WJ. Clinical value of FDG PET in patients with fever of unknown origin and patients suspected of focal infection or inflammation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:29-37.
- 23** Kjaer A, Lebech AM, Eigtved A, Hojgaard L. Fever of unknown origin: Prospective comparison of diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET and ¹¹¹In-granulocyte scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:622-6.
- 24** Buyschaert I, Vanderschueren S, Blockmans D, Mortelmans L, Knockaert D. Contribution of ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography to the work-up of patients with fever of unknown origin. *Eur J Intern Med* 2004;15:151-6.

* à lire

** à lire absolument