

La tomographie par émission de positons dans les affections inflammatoires

Positron emission tomography in inflammatory disorders

S. Goldman

Service de Médecine nucléaire et Unité TEP/Cyclotron Biomédical, Hôpital Erasme

RESUME

La tomographie par émission de positons (TEP) appliquée à l'évaluation métabolique des maladies inflammatoires est d'une valeur clinique aujourd'hui reconnue. La TEP au fluoro-désoxyglucose (FDG) a supplanté la scintigraphie au citrate de Gallium-67 dans ce cadre, et elle présente dans cette application divers avantages par rapport à d'autres méthodes d'imagerie diagnostique telles que l'imagerie scintigraphique au moyen de leucocytes marqués. La mise en évidence de lésions inflammatoires ne résulte pas de la seule présence de cellules immunitaires. La captation du traceur par ces cellules requiert en effet qu'elles soient dans un état d'activation, un point important à considérer dans l'interprétation des images produites. Dans le contexte d'affections inflammatoires systémiques, la TEP-FDG présente l'avantage d'une évaluation " corps entier " en une acquisition d'images. Cet avantage, combiné au fait que le traceur utilisé met en évidence tant les atteintes inflammatoires infectieuses et non infectieuses que les affections malignes, est particulièrement décisif pour le diagnostic étiologique des fièvres d'origine indéterminée. Diverses atteintes infectieuses chroniques qui posent un problème clinique fréquent voient leur diagnostic facilité par l'utilisation de la TEP, surtout lorsqu'elle est combinée à la tomodensitométrie à rayons X (TDM) ; il s'agit principalement de l'ostéomyélite, de l'infection des prothèses orthopédiques et vasculaires, et des maladies infectieuses à distribution systémique telles que la tuberculose. Concernant les affections inflammatoires non infectieuses, la TEP-FDG a principalement démontré sa valeur dans le diagnostic des artérites des gros vaisseaux et dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 436-42

ABSTRACT

Value of positron emission tomography (PET) applied to the metabolic evaluation of inflammatory disorders is increasingly recognized. PET with fluorodeoxyglucose (FDG) has now taken the place occupied by citrate of Gallium-67 in this domain, in which it has several advantages compared to other diagnostic imaging methods such as scintigraphy with labelled leucocytes. Visualization of inflammatory lesions does not just rely on the presence of immune cells. Uptake of the tracer actually requires the activation of these immune cells, an important point to consider to adequately interpreting PET imaging in this context. For systemic inflammatory disorders, FDG-PET has the advantage to provide whole body evaluation. This advantage, combined to the fact that the tracer used reveals infectious, non-infectious inflammatory diseases on one hand, and malignant diseases on the other hand, is crucial for the etiologic diagnosis of fever of unknown origin. Various chronic infectious diseases that are frequent clinical challenges are better diagnosed with the use of PET, particularly when this imaging method is combined with X-ray computed tomography (CT). Such infectious diseases are osteomyelitis, infection of orthopaedic and vascular prostheses, and infectious diseases with systemic distribution such as tuberculosis. For what concerns non-infectious inflammatory diseases, FDG-PET has proved particularly helpful for the diagnosis and management of large vessels arteritis and inflammatory bowel disease.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 436-42

Key words : positron emission tomography, inflammation, vasculitis, leucocyte

INTRODUCTION

La tomographie par émission de positons (TEP) s'est ouvert des champs d'application variés au fil de son implantation dans des laboratoires de recherche en imagerie moléculaire, puis dans les services cliniques d'imagerie radioisotopique. La TEP est apparue initialement comme une méthode prometteuse d'investigation physiologique du cerveau : elle offre un éventail d'application très large grâce à la variété de traceurs TEP potentiellement disponibles pour étudier les processus métaboliques et de neurotransmission. Sa sensibilité extrême, permettant la détection de quantités femtomolaires (10^{-15} moles) de ligands fixés sur leur cible, offre dans ce domaine un avantage décisif qu'aucune autre méthode d'imagerie ne peut égaler. Un autre domaine initial d'application de la TEP a concerné la cardiologie, cette méthode offrant la possibilité d'évaluer la viabilité du myocarde après ischémie et d'étudier son innervation. Pourtant, si plus de 10 ans plus tard, la TEP est entrée dans les hôpitaux, c'est par l'apport unique qu'elle fournit dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Cette activité a connu un développement majeur à travers le monde et, pour certaines affections malignes comme le lymphome, la TEP est devenue l'instrument essentiel du suivi de l'affection et de l'évaluation rapide de l'efficacité des traitements administrés. L'utilisation de la TEP pour la détermination d'une nature maligne ou bénigne d'une lésion détectée par d'autres méthodes d'imagerie a rapidement révélé que des atteintes inflammatoires, en particulier granulomateuses, étaient susceptibles de présenter une captation importante du traceur principal utilisé pour la détection des lésions malignes, le fluoro-désoxyglucose marqué au fluor-18 (FDG). Pour rappel, le principe de la TEP consiste à produire une image de la distribution d'un traceur dans le corps après son injection intraveineuse. Cette incorporation dépend des caractéristiques métaboliques des tissus concernés et les tissus cancéreux présentent un métabolisme glucidique augmenté, ce que révèle l'accumulation excessive de FDG en leur sein. La découverte que des cellules inflammatoires présentent un métabolisme glucidique augmenté a, dans un premier temps, été considérée comme une source de difficultés dans la mise en œuvre de la méthode en oncologie. C'est ainsi que des lésions pulmonaires inflammatoires, telles que des lésions induites par la sarcoïdose, l'antraco-silicose, l'arthrite rhumatoïde, la granulomatose avec polyangéite (de Wegener), ou plus banalement, les pneumopathies bactériennes au décours, présentent une captation élevée du traceur. Au niveau cérébral, des observations faites dans notre groupe ont très tôt mis également l'accent sur la possibilité pour des lésions non tumorales de présenter une captation élevée de traceurs TEP. C'est ainsi que nous avons montré que l'activité inflammatoire du tissu cérébral bordant un hématome ou un abcès entraînait une captation augmentée du traceur TEP utilisé, et chez 43 patients adressés pour biopsie stéréotaxique d'une lésion cérébrale, deux lésions ciblées par une captation augmentée de FDG ont démontré dans un cas un abcès cérébral et dans l'autre cas une lésion de

panartérite noueuse¹⁻³. Il en résulte que diverses précautions s'imposent dans l'interprétation des images TEP ; elles consistent en particulier à prendre en compte le contexte clinique de l'examen et à effectuer cette interprétation en s'appuyant sur des données morphologiques fournies par la tomodensitométrie à rayons X (TDM), ou plus rarement par l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). L'avènement des appareils hybrides combinant TEP et TDM (TEP/TDM) a de ce point de vue représenté une avancée majeure. Outre la difficulté qu'elle engendre pour le diagnostic de lésions potentiellement cancéreuses, l'activité métabolique élevée des cellules inflammatoires pose un problème dans l'interprétation des variations d'activité au sein des lésions authentiquement cancéreuses. En effet, les cancers comportent un contingent de cellules inflammatoires dont l'importance peut varier en fonction de multiples facteurs influencés par les traitements administrés. Des variations de captation du FDG au niveau d'une lésion cancéreuse peuvent dès lors refléter, ne fût ce que partiellement, des variations de la composante inflammatoire de la tumeur plutôt que des modifications touchant aux cellules cancéreuses elles-mêmes. Les nouveaux traitements immunologiques du cancer imposent de ce point de vue une attention particulière ; une augmentation de captation de FDG au sein de tumeurs traitées par vaccination anticancéreuse, par exemple, peut être indicatrice d'une infiltration tumorale par des cellules inflammatoires recrutées grâce au traitement, et non, à une progression de la tumeur.

Ayant pris la mesure des difficultés introduites par l'interférence d'activités métaboliques d'origine inflammatoire dans l'utilisation de la TEP en oncologie, certains médecins ont envisagé la possibilité de tirer profit de ce phénomène pour améliorer la prise en charge des affections inflammatoires en tant que telles. Parmi les premières applications de ce type, on notera l'utilisation de la TEP au FDG pour l'évaluation de patients atteints de sarcoïdose, soit pour s'assurer de l'efficacité du traitement, soit pour évaluer la distribution globale de l'atteinte, y compris dans des localisations moins attendues ou potentiellement dangereuses, telles que le squelette et le cœur⁴. Une autre application importante dans cet ordre d'idée concerne l'atteinte par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, l'activation des tissus lymphoïdes à certains stades de l'atteinte peut être révélée par une activité métabolique démontrée en TEP⁵. Rapidement, les qualités démontrées de la TEP pour la mise en évidence de lésions et atteintes inflammatoires ont incité les médecins isotopistes à proposer cette méthode en lieu et place de la scintigraphie au citrate de Gallium-67 qui était jusque là utilisée pour la mise en évidence de lésions inflammatoires de diverses natures. Les avantages de la TEP au FDG étaient manifestes par rapport à une méthode moins sensible et moins précise, nécessitant d'acquiescer des images à plusieurs jours d'intervalle, et qui soulève divers problèmes de radioprotection.

FDG ET METABOLISME DES CELLULES INFLAMMATOIRES

L'augmentation d'activité des ganglions lymphatiques visibles en TEP lorsqu'il y a activation du tissu lymphoïde au cours de l'infection à VIH indique que la présence de cellules immunitaires n'est pas en soi suffisante pour expliquer que ces cellules sont, dans certaines circonstances, perceptibles par cette technique. L'état de stimulation de ces cellules est en réalité le facteur décisif qui influence leur captation de FDG. Des données expérimentales viennent appuyer ce constat qu'il est important de prendre en considération. La découverte d'une interaction majeure entre métabolisme cellulaire du glucose et activité des cellules immunitaires est en réalité ancienne. Le glucose intra-cellulaire est connu depuis 35 ans pour influencer la synthèse d'ADN par les lymphocytes et des travaux anciens ont montré que des facteurs inhibiteurs des lymphocytes, tels que la cytochalasine B, exerçaient leur effet par l'intermédiaire d'une inhibition du transport de glucose dans la cellule. Cette action est importante à considérer pour le sujet qui nous occupe puisque l'incorporation de FDG dans les cellules dépend d'une part du transport transmembranaire de glucose et d'autre part de sa phosphorylation. La stimulation du transport du glucose dans les cellules immunitaires est donc un facteur à prendre en compte pour expliquer la mise en évidence de l'inflammation par la technique TEP. Cette stimulation du transport par des facteurs d'activation lymphocytaire met en jeu d'une part une augmentation d'expression de certains transporteurs et d'autre part, leur transfert d'un pool inactif, intracellulaire, vers un pool actif au niveau de la membrane⁶. Plus généralement, des études récentes ont démontré des modifications du métabolisme du glucose dans des lymphocytes soumis à l'action de diverses molécules, telles que l'interféron alpha ou l'interleukine 3. Il faut noter qu'en dehors des lymphocytes, d'autres types de cellules immunitaires, en particulier les macrophages et les granulocytes neutrophiles, voient leur transport et leur consommation de glucose augmenter en situation de stimulation⁷. Comme dans le cas des lymphocytes, les processus cellulaires qui enclenchent une incorporation abondante de FDG dans les cellules activées font intervenir l'expression augmentée de transporteurs du glucose, en particulier le GLUT1, probablement induite par des médiateurs tels que le *tumor-necrosis factor alpha*. Il est également intéressant de mentionner que, même si le FDG qui teste le métabolisme du glucose reste la molécule de choix en TEP clinique, l'étude des réactions inflammatoires pourrait bénéficier à l'avenir de radiotraceurs liés plus spécifiquement à certaines populations de cellules immunitaires. C'est ainsi que dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, un modèle animal de la sclérose en plaques, il est possible de mettre en évidence par TEP l'activation des cellules inflammatoires intrinsèques au système nerveux central - les cellules microgliales - grâce à un traceur spécifique de la protéine translocatrice mitochondriale (dont le nom est abrégé TSPO en anglais)⁸. Le développement de nouveaux traceurs TEP des cellules

immunitaires pourrait être encouragé par la constatation, qu'en dehors du glucose, la disponibilité d'autres substrats indispensables au bon fonctionnement de ces cellules participent à leur régulation ; il en est ainsi par exemple du tryptophane, un acide aminé essentiel dont le catabolisme enzymatique induit par certains tissus cancéreux participe à l'immunotolérance de ceux-ci.

FDG ET CIRCULATION DES CELLULES INFLAMMATOIRES

L'étude des affections infectieuses et inflammatoires bénéficie de l'étude de la migration des cellules impliquées dans la défense de l'organisme ou dans l'agression immunologique des tissus. L'utilisation de méthodes de marquage cellulaire à cette fin est déjà largement implantée en clinique puisque le principe est d'application en scintigraphie depuis les années 1970, le marquage *ex vivo* de leucocytes étant effectué principalement avec de l'oxine d'Indium-111 ou de l'oxime d'hexaméthyle-propylèneamine (HMPAO) marqué au Technétium-99m. La possibilité de bénéficier de la précision de la TEP pour la détection très sensible et la localisation précise de sites de diapédèse a été explorée, en particulier dans notre centre qui a illustré les performances de la méthode dans des situations telles que le pied diabétique (détection de l'atteinte osseuse), l'endocardite ou les abcès profonds⁹. Dans cette application de la TEP, les leucocytes sont marqués *ex vivo* au moyen de FDG. Ce marquage a l'avantage de faire appel à un traceur très disponible et dont l'incorporation dans les leucocytes circulants est abondante, il a comme inconvénient une stabilité de marquage des leucocytes qui n'est pas parfaite, une partie du FDG subissant un relargage dans les heures qui suivent l'incorporation. Cet inconvénient est théorique puisque l'imagerie est obtenue lorsque une large majorité du traceur est toujours incorporée dans les cellules marquées ; cependant afin d'assurer une spécificité maximale du test, l'utilisation de marqueurs cellulaires dont la fixation aux cellules est formellement irréversible mérite d'être explorée. Le marquage cellulaire de populations cellulaires particulières ouvre la possibilité d'explorer des processus immunologiques spécifiques qui entrent en jeu dans des situations inflammatoires bien identifiées. Ce type d'approche permettrait, par exemple, de mettre en évidence et de quantifier l'infiltration des organes par des sous-populations lymphocytaires à l'occasion de réactions immunologiques telles que le rejet de greffe ou la poussée inflammatoire dans le cadre d'une affection auto-immune. Le marquage de populations cellulaires spécifiques n'en est encore qu'à un stade exploratoire, il a été appliqué dans notre centre, au moyen de FDG et d'oxine d'Indium-111, à des populations monocytaires utilisées dans des protocoles de thérapies cellulaires à visée régénératrice dans l'infarctus du myocarde^{10,11} et pour l'étude du comportement des cellules dendritiques dans le cadre de protocoles d'immunothérapie anticancéreuse¹²⁻¹⁴.

TEP et diagnostic des affections inflammatoires

Pour aborder la question de l'apport de la TEP au diagnostic des maladies inflammatoires, il est intéressant de signaler dans un premier temps en quoi la capacité de cet examen de mettre en évidence des lésions inflammatoires a bénéficié aux patients atteints de cancer, la grande majorité des explorations TEP étant effectuées dans cette population. L'affaiblissement de l'immunité des patients cancéreux, qu'il soit secondaire à la maladie ou à ses traitements, prédispose largement cette population à présenter des atteintes infectieuses dont la détection est compliquée par le contexte clinique dans lequel elles surviennent. L'expérience acquise en TEP a montré que la détection d'infections occultes, telles qu'une endocardite, peut typiquement être effectuée de façon fortuite à l'occasion d'un examen TEP-FDG¹⁵. Une étude a porté sur l'analyse de 60 cas de découvertes fortuites d'atteinte infectieuse à l'occasion d'une TEP-FDG à visée cancérologique ; elle a montré que l'information produite avait eu un impact sur la prise en charge du patient dans 53 % des cas.¹⁶.

TEP-FDG et recherche d'infection

La TEP-FDG n'a probablement pas de rôle à jouer dans les situations d'infections aiguës dans lesquelles l'évaluation clinique et les examens d'imagerie plus traditionnels et plus largement disponibles suffisent à établir le diagnostic et à orienter les prélèvements éventuels à la recherche de l'agent causal. Certaines infections chroniques posent un problème diagnostique plus ardu du fait d'une symptomatologie et de modifications biologiques moins franches et plus fluctuantes. L'ostéomyélite chronique est un exemple typique de situations cliniques dans lesquelles la TEP-FDG est d'une utilité démontrée⁷. Cette méthode s'est avérée non seulement plus sensible que la scintigraphie au citrate de Gallium-67 qui était précédemment l'examen de référence dans la recherche de ce type d'infection, mais elle est également plus spécifique que cette ancienne méthode et globalement plus performante que d'autres examens réputés efficaces comme l'examen aux leucocytes marqués ou l'IRM. Pour le diagnostic de l'ostéomyélite chronique, la moindre performance de l'examen aux leucocytes marqués, par rapport à la TEP-FDG, s'explique par la difficulté à différencier l'infiltration leucocytaire de la moelle osseuse non infectée, et par la réduction de la diapédèse dans les situations chroniques, particulièrement lorsque celle-ci a fait l'objet de divers traitements antibiotiques. Cette valeur de la TEP-FDG dans l'ostéomyélite est importante dans les atteintes du squelette axial, par exemple dans un contexte postopératoire, même s'il faut tenir compte du fait que la réparation osseuse peut entraîner une hypercaptation de FDG jusqu'à 4 mois après chirurgie (figure 1). Dans le squelette appendiculaire, c'est le pied diabétique qui a fait l'objet du plus d'attention et la TEP-FDG s'est montrée plus performante que la radiographie dans ce contexte clinique. Dans les 101 cas étudiés par Basu et coll., les valeurs de

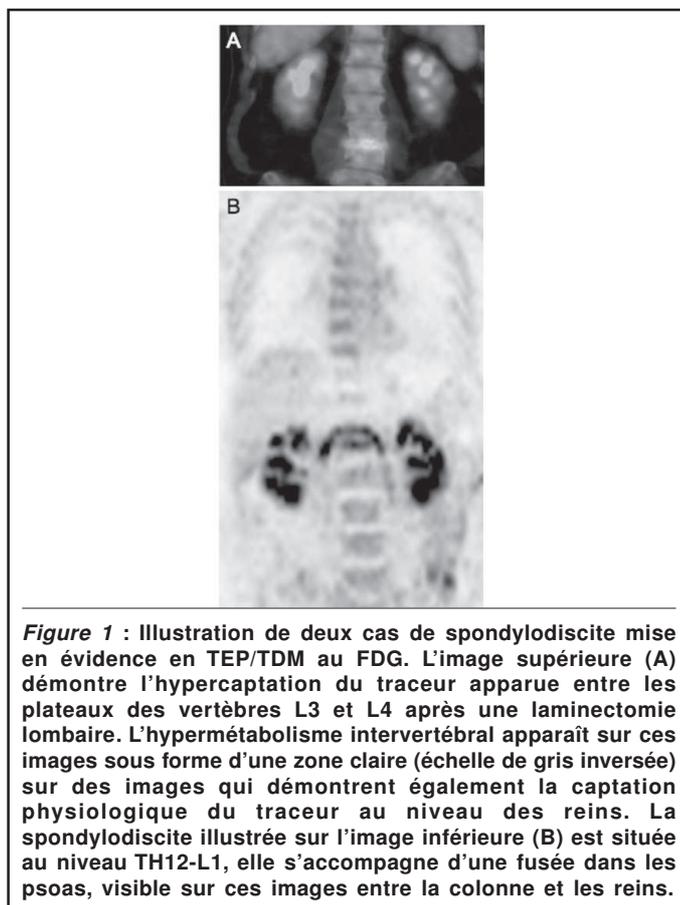


Figure 1 : Illustration de deux cas de spondylodiscite mise en évidence en TEP/TDM au FDG. L'image supérieure (A) démontre l'hypercaptation du traceur apparue entre les plateaux des vertèbres L3 et L4 après une laminectomie lombaire. L'hypermétabolisme intervertébral apparaît sur ces images sous forme d'une zone claire (échelle de gris inversée) sur des images qui démontrent également la captation physiologique du traceur au niveau des reins. La spondylodiscite illustrée sur l'image inférieure (B) est située au niveau TH12-L1, elle s'accompagne d'une fusée dans les psoas, visible sur ces images entre la colonne et les reins.

sensibilité et spécificité de la TEP-FDG étaient de 78 % et 93 %, pour 95 % et 78 % calculés pour l'IRM, ce qui incite les auteurs à insister sur la spécificité de la méthode qui vient dès lors compléter avantageusement l'IRM à la sensibilité extrême.

L'infection qui complique, parfois tardivement, l'implantation de matériel prothétique est souvent difficile à diagnostiquer. Dans leur revue déjà citée, Basu et coll. rapportent leur expérience dans la détection d'infections de prothèses orthopédiques⁷. Les valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP-FDG étaient de 90 % et 89 % pour la prothèse de hanche et de 91 % et 72 % pour la prothèse de genou. Pour la mise en évidence d'infections des prothèses vasculaires, ces mêmes auteurs mentionnent des valeurs publiées de sensibilité et spécificité autour de 90 %, pour autant que l'examen soit effectué sur un appareil hybride TEP/TDM. Les divers auteurs insistent sur le fait que la spécificité se trouve améliorée par la prise en compte tant de l'intensité que de la distribution de la captation du traceur au niveau de la prothèse, une distribution focale étant plus spécifique de l'infection qu'une distribution diffuse au sein de la prothèse. La valeur de la TEP-FDG dans l'évaluation d'infections dont la distribution systémique est variable est également reconnue, c'est ainsi que dans des formes sévères de tuberculose l'ampleur de l'atteinte de multiples organes est bien appréciée par un examen " corps entier " tel que la TEP-FDG ; un bénéfice semblable est appréciable dans des infections telles que l'aspergillose ou la brucellose (figure 2). Lorsque des infections systémiques sont suspectées sans qu'un site de prélèvement n'ait été identifié, la recherche d'un



Figure 2 : Illustration de l'apport de la TEP/TDM au FDG dans la tuberculose. Cette patiente présente une atteinte tuberculeuse de l'annexe gauche (flèche pointant vers une lésion supra-vésicale gauche), une atteinte péritonéale (visible au niveau des hypochondres), rétropéritonéale périaortique (visible en centro-abdominal), et des chaînes ganglionnaires mammaires internes (visibles au niveau thoracique).

tel site par la TEP/TDM au FDG peut être particulièrement productive, par exemple par la mise en évidence de ganglions qui présentent une captation intense du traceur et feront l'objet d'un prélèvement orienté. Les infections systémiques, telles que la tuberculose, peuvent nécessiter une évaluation post-thérapeutique afin de s'assurer d'une réponse complète et éviter une récurrence tardive ; la TEP/FDG, mieux que l'imagerie strictement morphologique, permet d'effectuer efficacement cette évaluation. Quelques formes rares d'infection sont également mises en évidence par la captation tissulaire de FDG qu'elles produisent. Citons comme exemple les encéphalites, en particulier herpétiques, et d'autres atteintes infectieuses du système nerveux.

TEP-FDG et atteintes inflammatoires non infectieuses

L'impact de la TEP-FDG dans la prise en charge de maladies inflammatoires a surtout été mis en exergue dans le cadre d'affections dont la symptomatologie est très polymorphe et peu localisatrice et dont le diagnostic formel requiert la mise en œuvre de procédures invasives dont le rendement n'est pas toujours élevé. Les artérites des gros vaisseaux correspondent typiquement à cette situation. Des études datant de plus de 10 ans ont démontré, dans l'artérite à cellules géantes, la possibilité de mettre en évidence par TEP-FDG une hypercaptation du traceur dans la paroi des vaisseaux de l'arc aortique, s'étendant souvent distalement dans ces vaisseaux et au niveau de l'aorte elle-même (figure 3)¹⁷. Ces études ont également permis d'appuyer l'appartenance de la *polymyalgia rheumatica* à ce groupe d'affections puisqu'un hypermétabolisme des vaisseaux de la gerbe aortique est fréquemment rencontré dans cette affection. Dans ce groupe d'affections, un intérêt de la méthode est de démontrer l'étendue de l'atteinte inflammatoire dans les formes qui, comme la maladie de Takayasu, sont caractérisées par des atteintes

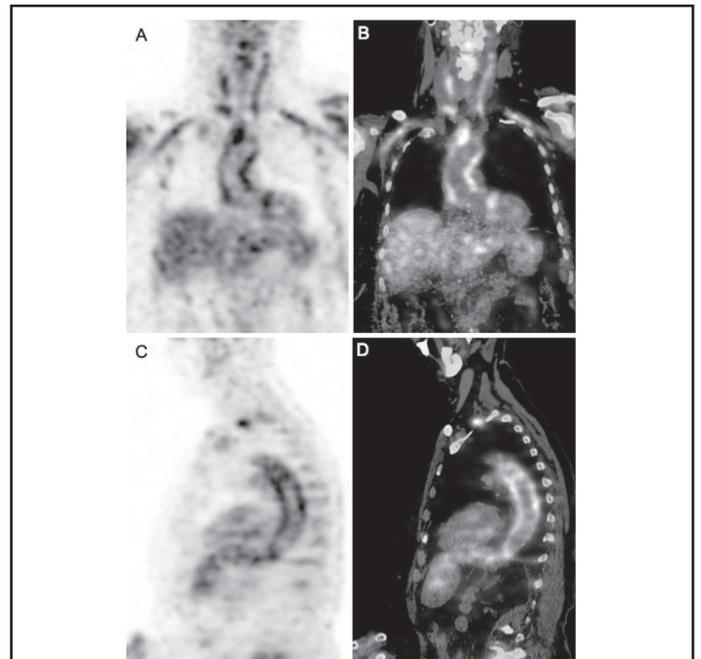


Figure 3 : Illustration de l'apport de la TEP/TDM au FDG au diagnostic d'artérite des gros vaisseaux chez une patiente de 80 ans. Les images de gauche (A et C) sont les images TEP, les images de droite (B et D) sont les images de fusion entre les données TEP (en échelle de gris inversée) et l'imagerie TDM correspondante. Les images supérieures (A et B) sont des vues coronales du thorax démontrant la captation marquée du traceur au niveau de la crosse de l'aorte, des artères sous-clavières et vertébrales. Les images inférieures (C et D) sont des vues sagittales du thorax démontrant la captation marquée du traceur au niveau de l'aorte thoracique descendante, et d'une artère sous-clavière.

multifocales de distribution fluctuante. Nous avons, par exemple, rapporté dans un cas de maladie de Takayasu une localisation inattendue de l'atteinte inflammatoire au niveau des valves cardiaques¹⁸. Une autre famille d'affections inflammatoires qui peut bénéficier d'une évaluation par TEP-FDG est celle des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ces affections, en particulier la maladie de Crohn, sont régulièrement diagnostiquées lors d'examens TEP, et la distribution globale de l'atteinte inflammatoire peut être estimée aisément et efficacement grâce à cet examen¹⁹.

TEP-FDG et fièvre d'origine indéterminée

Les causes principales de fièvre d'origine indéterminée étant, en proportions variables suivant l'âge et le contexte clinique, les infections occultes, les maladies inflammatoires et le cancer, il apparaît séduisant de faire appel à la TEP/TDM au FDG pour en faire la recherche. En effet, les causes principales de fièvre d'origine indéterminée sont toutes accompagnées de captation élevée de FDG dans les tissus concernés et l'investigation de l'ensemble des organes au cours d'un seul examen, telle qu'elle est offerte par la TEP/TDM, est particulièrement avantageuse dans une situation qui, par définition, manque de points d'appel (figure 4). La supériorité de la TEP-FDG, par rapport à l'imagerie par leucocytes marqués, a été rapidement reconnue et facilement expliquée par le fait que l'imagerie de la diapédèse ne permet de détecter que les causes infectieuses de

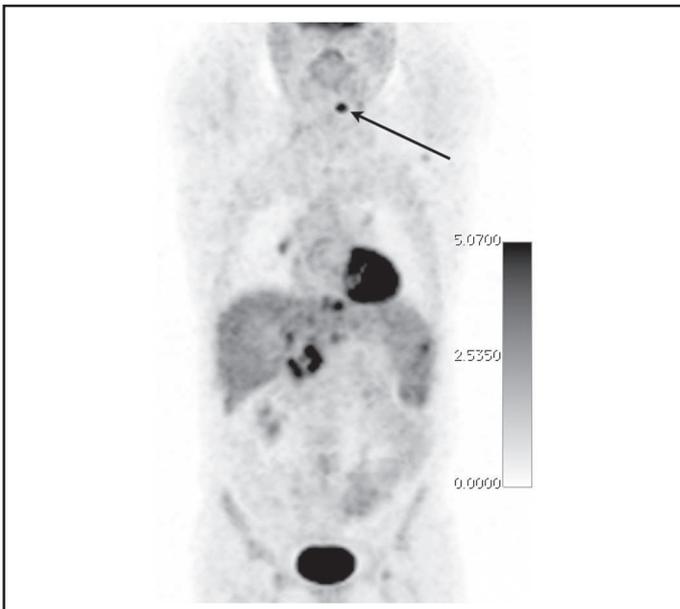


Figure 4 : Illustration de l'apport de la TEP/TDM au FDG à la mise au point des fièvres d'origine indéterminée. Chez ce patient immuno-déprimé, l'examen met en évidence des adénopathies hypermétaboliques au niveau sous-maxillaire gauche (flèche), dans le hile pulmonaire droit et le hile hépatique. Des lésions hépatiques et spléniques sont également visibles sur cette image. L'examen a permis de cibler le prélèvement du ganglion sous-maxillaire qui a révélé une adénite granulomateuse et permis le diagnostic et le traitement rapidement efficace d'une bartonellose.

fièvre. Sa supériorité par rapport à l'imagerie au citrate de Gallium-67 est liée à une sensibilité et une résolution nettement plus élevées. Plus d'une vingtaine d'études ont été consacrées à l'application de la TEP-FDG pour le diagnostic causal de la fièvre d'origine indéterminée. La valeur de la méthode rapportée dans ces études est variable du fait qu'elles concernent des patients issus de populations très différentes et que l'examen TEP ou TEP/TDM au FDG intervenait à un moment variable de la mise au point. Il est reconnu que dans plus de la moitié des cas, l'examen TEP/TDM au FDG est d'un apport décisif dans la mise au point des fièvres d'origine indéterminée, une méta-analyse rapportant des valeurs de sensibilité et spécificité particulièrement élevées de la méthode (98 % et 86 %) ²⁰. Les causes principales de fièvre d'origine indéterminée démontrées par la TEP-FDG dans les diverses études sont des causes infectieuses - pensons à la diverticulite et à l'ostéomyélite, par exemple -, des maladies inflammatoires - avec une fréquence élevée de vasculites à cellules géantes -, et des affections malignes, en particulier des lymphomes. La méthode ayant une telle efficacité, se pose la question du moment auquel il faut y avoir recours au cours de la phase de mise au point. Effectué très tôt, cet examen relativement sophistiqué mettra parfois en évidence des causes de fièvre que des examens plus accessibles et moins onéreux auraient facilement révélées. Par contre, considérer la TEP/TDM au FDG comme dernier recours après une mise au point traditionnelle extensive retarde le diagnostic et entraîne des coûts superflus liés à l'hospitalisation prolongée et aux multiples examens complémentaires de faible rendement. Si une étude coût/efficacité basée sur des données rétrospectives a

conclu à une réduction du coût lorsque l'examen est pratiqué dans la phase initiale de la mise au point ²¹, il paraît plus raisonnable d'ajuster l'introduction de cet examen en fonction de données cliniques dont le médecin en charge de la mise au point aura pris connaissance.

CONCLUSION

La TEP/TDM a pris une place dans l'arsenal diagnostique des maladies inflammatoires, qu'elles soient ou non de nature infectieuse (tableau). Pour le diagnostic de certaines affections, comme l'ostéomyélite ou l'artérite des gros vaisseaux, ses qualités en font un outil de choix. Son positionnement dans la mise au point de fièvres d'origine indéterminée doit tenir compte du contexte clinique.

Remerciements

Ce travail est soutenu par des fonds provenant du FRS-FNRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dethy S, Goldman S, Blecic S, Luxen A, Levivier M, Hildebrand J : Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med* 1994 ; 35 : 1162-6
2. Dethy S, Manto M, Kentos A *et al.* : PET findings in a brain abscess associated with a silent atrial septal defect. *Clin Neurol Neurosurg* 1995 ; 97 : 349-53
3. Levivier M, Goldman S, Pirotte B *et al.* : Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J Neurosurg* 1995 ; 82 : 445-52
4. Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A : 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management : review and report of 20 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 ; 35 : 1537-43
5. Scharko AM, Perlman SB, Pyzalski RW, Graziano FM, Sosman J, Pauza CD : Whole-body positron emission tomography in patients with HIV-1 infection. *Lancet* 2003 ; 362 : 959-61
6. Jacobs SR, Rathmell JC : Lymphocyte selection by starvation : glucose metabolism and cell death. *Trends Immunol* 2006 ; 27 : 4-7
7. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A : Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection : present role and future possibilities. *Semin Nucl Med* 2009 ; 39 : 36-51
8. Abourbeh G, Theze B, Maroy R *et al.* : Imaging Microglial/Macrophage Activation in Spinal Cords of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Rats by Positron Emission Tomography Using the Mitochondrial 18 kDa Translocator Protein Radioligand [18F]DPA-714. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 5728-36
9. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D *et al.* : Imaging Infection with 18F-FDG-Labeled Leukocyte PET/CT : Initial Experience in 21 Patients. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 625-32
10. Blocklet D, Toungouz M, Berkenboom G *et al.* : Myocardial homing of nonmobilized peripheral-blood CD34+ cells after intracoronary injection. *Stem Cells* 2006 ; 24 : 333-6
11. Dedobbeleer C, Blocklet D, Toungouz M *et al.* : Myocardial homing and coronary endothelial function after autologous blood CD34+ progenitor cells intracoronary injection in the chronic phase of myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009 ; 53 : 480-5

Tableau : Principales indications de la TEP/TDM au FDG dans les états inflammatoires.

Situation clinique	Commentaire	Place de la TEP/TDM au FDG
Infection aiguë	Site de l'infection généralement connu	- Peu d'utilité sauf dans des situations graves et généralisées (septicémie), lorsque la source de l'infection reste occulte
Infection osseuse chronique postopératoire, pied diabétique	Importance du diagnostic précis, manque de spécificité d'autres examens (scintigraphies, IRM)	- Sensibilité moindre que celle de l'IRM, mais spécificité élevée - Localisation précise grâce à la multimodalité (TEP et TDM)
Infection de matériel prothétique	Site de l'atteinte généralement inaccessible à un prélèvement	- Sensibilité et spécificité avoisinent les 90 % - Plus performant pour la hanche que le genou - Importance de la distribution de la captation du traceur dans l'interprétation de l'examen
Infections à distribution systémique (type tuberculose)	Avantage d'un examen " corps entier " pour connaître l'étendue de l'atteinte	- Utile pour cibler un site de prélèvement (diagnostic, recherche de résistances, ...) - Utile pour le suivi thérapeutique dans les formes graves à distribution large
Poly-adénopathies	Diagnostic différentiel entre affections maligne (exemple : lymphome), infectieuse (exemple : tuberculose) et inflammatoire (exemple : sarcoïdose)	- Captation du traceur dans la plupart des causes - Permet la mise en évidence d'atteinte extra-ganglionnaire et l'orientation d'un prélèvement - Mise en évidence d'atteinte extra-ganglionnaire
Suspicion d'artérite des gros vaisseaux	Rendement insuffisant des autres examens, y compris par prélèvement	- Mise en évidence de l'atteinte de l'arc aortique et de sites plus distaux, parfois inattendus - Possibilité de diagnostic alternatif (cancer) - Aide au suivi thérapeutique
Maladies inflammatoires intestinales	Extension de l'atteinte parfois mal connue dans ces maladies multifocales	- Importance de la confrontation des données complémentaires TEP et TDM - Utilité potentielle dans le suivi thérapeutique
Fièvre d'origine indéterminée	Hypercaptation du traceur dans les principales maladies causales (infections, cancers, maladies inflammatoires)	- Sensibilité très élevée - Démonstration de l'étendue de l'atteinte - Place dans la chronologie de la mise au point en fonction du contexte clinique individuel

12. Blocklet D, Toungouz M, Kiss R *et al.* : ¹¹¹In-oxine and ^{99m}Tc-HMPAO labelling of antigen-loaded dendritic cells : *in vivo* imaging and influence on motility and actin content. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 : 440-7
13. de Heusch M, Blocklet D, Egrise D *et al.* : Bidirectional MHC molecule exchange between migratory and resident dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2007 ; 82 : 861-8
14. Trakatelli M, Toungouz M, Blocklet D *et al.* : A new dendritic cell vaccine generated with interleukin-3 and interferon-beta induces CD8+ T cell responses against NA17-A2 tumor peptide in melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2006 ; 55 : 469-74
15. Huyge V, Unger P, Goldman S : Images in radiology. A bright spot. *Am J Med* 2010 ; 123 : 37-9
16. Wong PS, Lau WF, Worth LJ *et al.* : Clinically important detection of infection as an " incidental " finding during cancer staging using FDG-PET/CT. *Intern Med J* 2011 ; 42 : 176-83
17. Fuchs M, Briel M, Daikeler T *et al.* : The impact of ¹⁸F-FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011 ; 39 : 344-53
18. Dumarey N, Tang BN, Goldman S *et al.* : Papillary muscle inflammation in Takayasu's arteritis revealed by FDG-PET. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 1011

19. Neurath MF, Vehling D, Schunk K *et al.* : Noninvasive assessment of Crohn's disease activity : a comparison of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, hydromagnetic resonance imaging, and granulocyte scintigraphy with labeled antibodies. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 1978-85
20. Dong MJ, Zhao K, Liu ZF, Wang GL, Yang SY, Zhou GJ : A meta-analysis of the value of fluorodeoxyglucose-PET/PET-CT in the evaluation of fever of unknown origin. *Eur J Radiol* 2010 ; 80 : 834-44
21. Becerra Nakayo EM, Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon AM *et al.* : Analysis of cost-effectiveness in the diagnosis of fever of unknown origin and the role of (¹⁸F)-FDG PET-CT : a proposal of diagnostic algorithm. *Rev Esp Med Nucl* 2011 ; doi:10.1016/j.rem.2011.08.007 [Epub ahead of print]

Correspondance et tirés à part :

S. GOLDMAN
Hôpital Erasme
Unité TEP/Cyclotron Biomédical
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : sgoldman@ulb.ac.be

Travail reçu le 29 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2012.