Analyse statistique :

Stéphanie DUMONTEIL

Médecine interne et polyclinique médicale

Hôpital Dupuytren

05 55 05 65 03

Centre Hospitalier Universitaire de Limoges

2 Avenue Martin Luther King

87042 Limoges Cedex

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle utilisant un traceur radioactif (^{18}FDG) qui se fixe sur plusieurs lésions attendues dans l'étude : tumeurs à haut métabolisme glucidique, affections inflammatoires (en particulier vasculaires), infections, maladies granulomateuses. Cet examen sera couplé à une tomodensitométrie lors de sa réalisation. Dans cette étude, sa rentabilité est comparée à celle de la stratégie classique : scanner plus ou moins scintigraphie au gallium. Chaque examen sera réalisé en aveugle par le médecin radiologue ou de médecine nucléaire.

[illegible]

[illegible]

1. Résumé / Synopsis 2
2. Table des matières 3
3. Liste des abréviations et définition des termes 5
4. Introduction 6
   - 4.1 Contexte scientifique 6
   - 4.2 Objectifs de l'étude 6
     - 4.2.1 Objectif principal 6
     - 4.2.2 Objectifs secondaires 6
5. Méthodes 7
   - 5.1 Schéma de l'étude 7
   - 5.2 Suivi de la règlementation 7
   - 5.3 Participants 7
     - 5.3.1 Critères d'inclusion 7
     - 5.3.2 Critères de non inclusion 8
   - 5.4 Critères de jugement 8
     - 5.4.1 Critère de jugement principal 8
     - 5.4.2 Critères de jugement secondaires 9
   - 5.5 Biais 9
   - 5.6 Nombre de sujets nécessaires 9
   - 5.7 Variables quantitatives 9
   - 5.8 Variables qualitatives 10
   - 5.9 Méthodes statistiques 10
     - 5.9.1 Analyses statistiques 10
     - 5.9.2 Analyses des sous-groupes et des interactions 10
     - 5.9.3 Données manquantes 10
6. Résultats 11

6.1 Participants : diagramme de flux de l'étude 11
6.2 Analyses descriptives et analyse de concordance 11
6.2.1 Données descriptives générales par groupe patient FUO/EFUO/IUO 11
6.2.2 Etiologies des groupes patients FUO/EFUO/IUO 13
6.2.3 Analyse de concordance entre la première lecture de la TEP et la relecture de la TEP 14
6.2.4 Distribution des diagnostics en fonction de la contribution de la TEP et du scanner 14
6.3 Analyses statistiques 15
6.3.1 Evaluation et comparaison de la rentabilité de la TEP par rapport à la stratégie de référence . 15
6.3.2 Etudier la sensibilité et la spécificité de la nouvelle stratégie 16
6.3.3 Régression logistique sur la variable d'intérêt diagnostic 16
6.3.4 Régression logistique sur la variable d'intérêt contribution de la TEP 16
6.3.4 Analyses supplémentaires sur le délai 17
6.4 Etude médico-économique 18
7. Discussion 18
7.1 Résumé des résultats 18
8. Informations supplémentaires 18
8.1 Enregistrement 18
8.2 Financements 18

TEP : Tomographie à Emission de Positrons

TDM: Tomodensitométrie

FUO: Fever of Unknown Origin

EFUO: episodic fever of unknown origin

IUO: inflammation of unknown origin

CPP : Comité de Protection des Personnes

Les fièvres d'origine indéterminée et les syndromes inflammatoires nus sont dus à de très multiples affections. Leur diagnostic étiologique est très difficile et n'a pu être précisé malgré l'analyse clinique d'équipes entraînées et deux lignes d'examens complémentaires habituels. Pour cette raison, leur prise en charge diagnostique entraîne des examens complémentaires nombreux, coûteux, et encore mal hiérarchisés (examens tomodensitométriques, scintigraphiques autres que la TEP, examens endoscopiques, examens biopsiques non dirigés).

C'est pour l'instant, dans les FUO, l'examen systématique qui pourrait avoir la meilleure rentabilité diagnostique, en particulier s'il est utilisé assez tôt. Il pourrait permettre de raccourcir le délai diagnostique et le nombre d'examens nécessaires. Toutefois l'expérience est limitée sans étude réellement prospective. La TEP, s'il se confirme le plus rentable, pourrait être l'examen morphologique de première intention, entraînant ensuite des examens dirigés dans un peu plus d'un cas sur trois. Ce protocole d'exploration permettrait de raccourcir considérablement la période d'attente du diagnostic qui est souvent délétère chez certains patients très graves (vascularites, lymphopathies, cancer).

La TEP au ^{18}FDG paraît donc plus adapté à la recherche d'une orientation diagnostique que la scintigraphie au Gallium et aux polynucléaires marqués. De plus, la durée inférieure nécessaire à cet examen et la moindre irradiation sont des avantages supplémentaires.

4.2.1 Objectif principal

a) Evaluer la rentabilité diagnostique de la TEP (proportion de patients chez qui le diagnostic étiologique est réalisé grâce au TEP), réalisé précocement, chez un groupe de patients présentant une fièvre prolongée d'origine indéterminée (FUO) ou un syndrome inflammatoire nu.

4.2.2 Objectifs secondaires

Comparer la rentabilité diagnostique de la TEP au ^{18}FDG aux autres investigations morphologiques couramment utilisées dans les FUO et syndromes inflammatoires nus (scanner éventuellement couplé à la scintigraphie au gallium).

c) Etudier la sensibilité et la spécificité de la nouvelle stratégie.

d) Réaliser une étude coût / rentabilité diagnostique de cette nouvelle stratégie.

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, ouverte et multicentrique nationale. Chaque patient est son propre témoin. L'étude se déroule dans les services de Médecine Interne du CHU de Limoges, de Toulouse, de Lille, d'Amiens, de Rennes, de Bichat, de La-Pitié Salpêtrière et de Caen. La durée de la période d'inclusion est de 3 ans, et la durée de participation par patient de 6 mois (9 mois pour ceux qui n'ont pas de diagnostic). La durée totale de l'étude est de 5 ans.

Organisme réglementaire	Date	
CPP	10/07/08	Ajout de 3 centres investigateurs : Saint Louis, Hôtel Dieu et Cochin de l'AP-HP
CPP	03/08/10	Prolongation d'un an de la période d'inclusion et ajout du centre de Caen
CPP	20/06/11	Prolongation d'un an de la période d'inclusion, augmentation du nombre d'inclusion, mise à jour des prises en charge des patients et du comité de surveillance

5.3.1 Critères d'inclusion

1. Les patients répondant aux critères actuels de FUO :
   - Fièvre prolongée depuis au moins 3 semaines,
   - Température supérieure à 38.3°C,
   - Pas de diagnostic après 3 jours d'hospitalisation.
2. Les patients répondant aux critères de fièvre prolongée intermittente, sous-groupe des FUO, seront également inclus dans l'étude :
   - Fièvres répondant aux critères de FUO,
   - Intervalles libres entre les accès avec apparente rémission entre les crises,
   - Au moins 3 accès fébriles.

3. Les patients répondant aux critères précédents, sans diagnostic après consultation auprès d'un médecin senior expérimenté dans le domaine des fièvres prolongées et après un pré requis d'examens complémentaires résumé dans annexe 1. En effet, actuellement, les patients ne présentant pas d'altération de l'état général ne sont plus hospitalisés et sont explorés en première intention en ambulatoire.
4. Les syndromes inflammatoires sans signes cliniques d'orientation.
   - Il s'agit de patients présentant :
   - Un syndrome inflammatoire biologique franc : VS ≥ 50 à la première heure, et élévation d'au moins un autre paramètre inflammatoire (haptoglobine, orosomucoïde, fibrinogène ou C réactive protéine),
   - Evolution depuis plus de 3 semaines,
   - Interrogatoire et examen clinique n'apportant aucun signe d'orientation diagnostique,
   - Négativité du bilan réalisé en trois jours d'hospitalisation ou négativité des examens notés en annexe 1; ce bilan préalable à l'inclusion doit être récent (moins de 15 jours) ou il doit être vérifié à nouveau.
5. Les patients doivent être affiliés à un régime de sécurité sociale.
6. Recueil du consentement éclairé.

5.3.2 Critères de non inclusion

1. Patients incapables de comprendre ou d'adhérer au protocole: la réalisation du protocole peut nécessiter plusieurs séries d'examens programmés.
2. Femme enceinte ou sans contraception.
3. Contre-indications classiques aux examens iodés, à la scintigraphie au gallium ou à la TEP au ^{18}FDG.
4. Patients immunodéprimés, car les investigations diagnostiques sont différentes.
5. Patients présentant d'autres formes de FUO que la forme classique : VIH positifs, patients neutropéniques et FUO nosocomiales.
6. Patients mineurs et patients majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale.
7. Patients privés de liberté.
8. Patients faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice.

5.4 [illegible]

5.4.1 Critère de jugement principal

CHU
Centre hospitalier universitaire
Limoges

Les variables quantitatives seront décrites selon la moyenne ± écart type ou la médiane et l'intervalle interquartile.

Les résultats des variables qualitatives seront exprimés en pourcentages.

5.9.1 Analyses statistiques

La comparaison de la proportion de diagnostics par les deux stratégies sera réalisée par un test du chi2 apparié. Les comparaisons de distributions des variables quantitatives seront réalisées par des tests t appariés ou des tests de Wilcoxon appariés en fonction des effectifs. Les covariables pouvant éventuellement influencer le critère principal seront étudiées et éventuellement prises en compte dans une analyse multivariée. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0.05.

Concernant l'étude médico-économique, le point de vue sera celui du payeur, c'est à dire la sécurité sociale Française, par l'intermédiaire de la tarification à l'activité en séjour hospitalier (T2A) et la classification commune des actes médicaux (CCAM), lorsqu'elle sera tarifiante pour le secteur ambulatoire.

Les volumes consommés, c'est à dire tous les types d'examens, les types d'hospitalisation, le kilométrage et le mode de transport seront enregistrés : on séparera notamment l'hospitalisation de jour des hospitalisations traditionnelles, par l'intermédiaire des différents Groupes Homogènes de Séjours concernés. La valorisation des coûts se fera par l'intermédiaire de la Tarification à l'Activité et l'obtention des Groupes Homogènes de Séjour.

Lorsque les examens seront réalisés en ambulatoire, la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) sera utilisée pour les consultations, ainsi que pour chaque acte si elle est disponible et appliquée à partir d'octobre 2004. Dans les autres cas, la Nomenclature Générale des Actes Professionnels servira à cette valorisation. On calculera le coût-efficacité marginal de la stratégie TEP et orientation des examens versus la stratégie alternative. Celui-ci sera obtenu par la différence des coûts au numérateur, divisé par la différence des efficacités (c'est à dire du nombre de diagnostics réalisés).

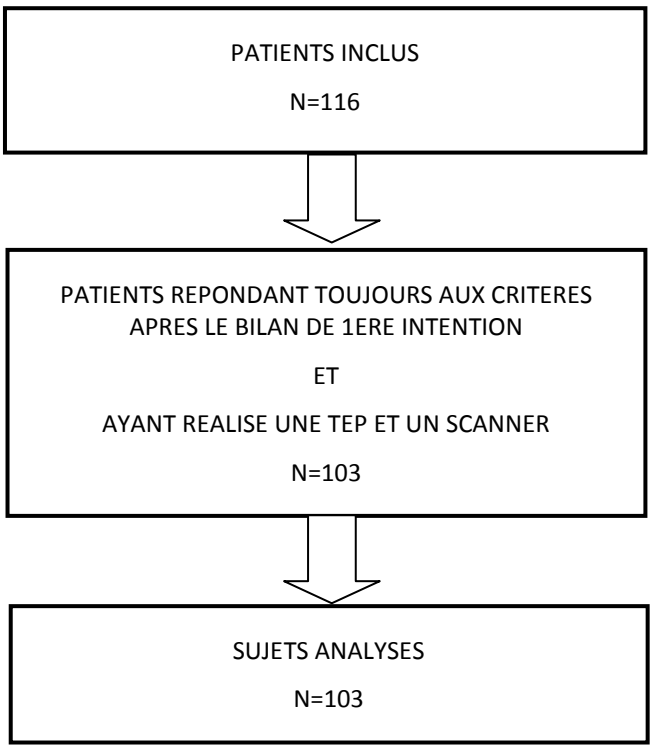
5.9.2 Analyses des sous-groupes et des interactions

Le descriptif se fera par groupe patient FUO / EFUO / IUO.

Les variables utilisées dans le modèle multivarié sont par ailleurs considérées comme indépendantes.

5.9.3 Données manquantes

Pas de traitement des données manquantes.



6.2.1 Données descriptives générales par groupe patient FUO/EFUO/IUO

Variables	FUO n=35	EFUO n=33	IUO n=35	Total n=103	p-value
	n (%) or mean (s.d.)				
Sex: Male/Female	20/15	15/18	18/17	53/50	NS
Mean (SD) age (years)	59.3 (16.7)	49.8 (16.6)	65.1 (13.6)	58.2 (16.7)	0.0005
Mean (SD) symptoms' duration (months)	7.7 (18.0)	34.5 (55.9)	9.4 (12.9)	16.8 (35.8)	<0.0001
Mean (SD) maximum of fever (°C)	39.5 (0.7)	39.6 (0.6)	38.5 (0.3)	39.4 (0.7)	0.0002
Mean (SD) duration of fever (weeks)	24.1 (12.1)	67.2 (31.3)	4.4 (1.2)	39.9 (14.3)	0.0309
Arthralgia	15 (42.8)	14 (42.4)	22 (62.8)	51 (49.5)	NS
Sweating	20 (57.1)	19 (59.4)	8 (22.9)	47 (46.1)	0.0030
Chills	19 (54.3)	23 (71.9)	4 (11.4)	46 (45.1)	<0.0001
Myalgia	17 (48.6)	9 (27.3)	9 (25.7)	35 (34.0)	NS
Cutaneous signs	13 (37.1)	10 (30.3)	2 (5.7)	25 (24.3)	0.0056
Headaches	8 (22.9)	7 (21.2)	7 (20.0)	22 (21.4)	NS
Arthritis	7 (20.6)	4 (12.1)	5 (14.3)	16 (15.7)	NS
Transit disorders	2 (5.9)	10 (30.3)	2 (5.7)	14 (13.7)	0.0035
Heart murmur	4 (11.8)	0 (0.0)	9 (25.7)	13 (12.7)	0.0063
Lymph nodes	5 (14.3)	4 (12.1)	2 (5.7)	11 (10.7)	NS
Hepatomegaly	4 (11.8)	1 (3.0)	1 (2.9)	6 (5.9)	NS
Abdominal pain	1 (2.9)	1 (3.0)	1 (2.9)	3 (2.9)	NS
Mean (SD) white blood cells	9.2 (4.3)	9.5 (3.9)	9.2 (3.2)	9.3 (3.8)	NS
Mean (SD) haemoglobin	11.4 (1.5)	11.8 (2.2)	11.1 (1.8)	11.4 (1.8)	NS
Mean (SD) platelets	347.1 (191.8)	306.6 (117.5)	394.7 (177.2)	350.7 (168.8)	0.0329*
Mean (SD) ESR	74.3 (34.5)	58.6 (35.2)	87.6 (35.0)	73.7 (36.4)	0.0097*
Mean (SD) CRP	111.4 (81.2)	61.2 (64.3)	90.6 (54.5)	88.8 (70.2)	0.0201#
Mean (SD) AST	33.1 (3.8)	29.0 (3.4)	22.7 (1.7)	28.3 (18.2)	0.0327#
Mean (SD) ALT	37.9 (24.6)	30.7 (19.5)	20.5 (12.7)	29.8 (20.8)	0.0020#
Mean (SD) LDH	446.6 (258.1)	374.3 (156.3)	320.1 (139.5)	382.0 (199.0)	0.0253+
Mean (SD) albuminemia	32.0 (6.6)	35.3 (5.7)	31.6 (5.4)	32.9 (6.1)	0.0346**
					0.0193*

Legends: ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; CRP: C-reactive protein; EFUO: episodic FUO; ESR: erythrocyte sedimentation rate; FUO: fever of unknown origin; IUO: inflammation of unknown origin; LDH: lactate dehydrogenase. Significant difference: *between EFUO and IUO groups; **between FUO and EFUO groups; +between FUO and IUO groups; #between each group

Variables	FUO n=35	EFUO n=33	IUO n=35	TOTAL n=103	p-value
			n (%)		
Gender: female/male	42.9 57.1	54.5 45.5	48.6 51.4	48.5 51.5	0.6285
Tobacco	11.4	27.3	25.7	21.4	0.2083
Allergy	35.3	34.48	25.7	31.7	0.5463
Addiction	0.0	3.0	0.0	1.0	0.3427
Transfusion	15.6	14.3	25.0	18.2	0.3205
Mediterranean origin	17.1	23.3	13.3	17.9	0.5939
TB confinement	6.7	14.3	12.9	11.2	0.7762
Vaccine within 2 month	5.9	0.0	0.0	2.1	0.1600
Surgery within 2 months	2.9	9.4	0.0	3.9	0.1314
Travel within 2 months	8.6	12.9	0.0	7.2	0.1350
Bite	11.8	13.8	9.1	11.5	0.7100
Contact animals	42.4	53.8	42.9	46.0	0.2063

6.2.2 Etiologies des groupes patients FUO/EFUO/IUO

Variables	FUO n=35	EFUO n=33	IUO n=35	Total n=103	p value
			n (%)		
Diagnosis	24 (68.6)	14 (42.4)	20 (57.1)	58 (56.3)	
			n (% of diagnoses)		
NIID	15 (62.5)	4 (28.6)	16 (80.0)	35 (60.3)	0.0101
Systemic vasculitis	7 (29.2)	0 (0.0)	8 (40.0)	15 (25.9)	0.0263
Rheumatic disease	1 (4.2)	1 (7.1)	8 (40.0)	10 (17.2)	0.0008
Still's disease	5 (20.8)	3 (21.4)	0 (0.0)	8 (13.8)	NS
Autoimmune diseases	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	NS
Infections	3 (12.5)	4 (28.6)	1 (5.0)	8 (13.8)	NS
Miscellaneous diseases	1 (4.2)	6 (42.8)	1 (5.0)	8 (13.8)	0.0014
Malignancy	5 (20.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	7 (12.1)	NS

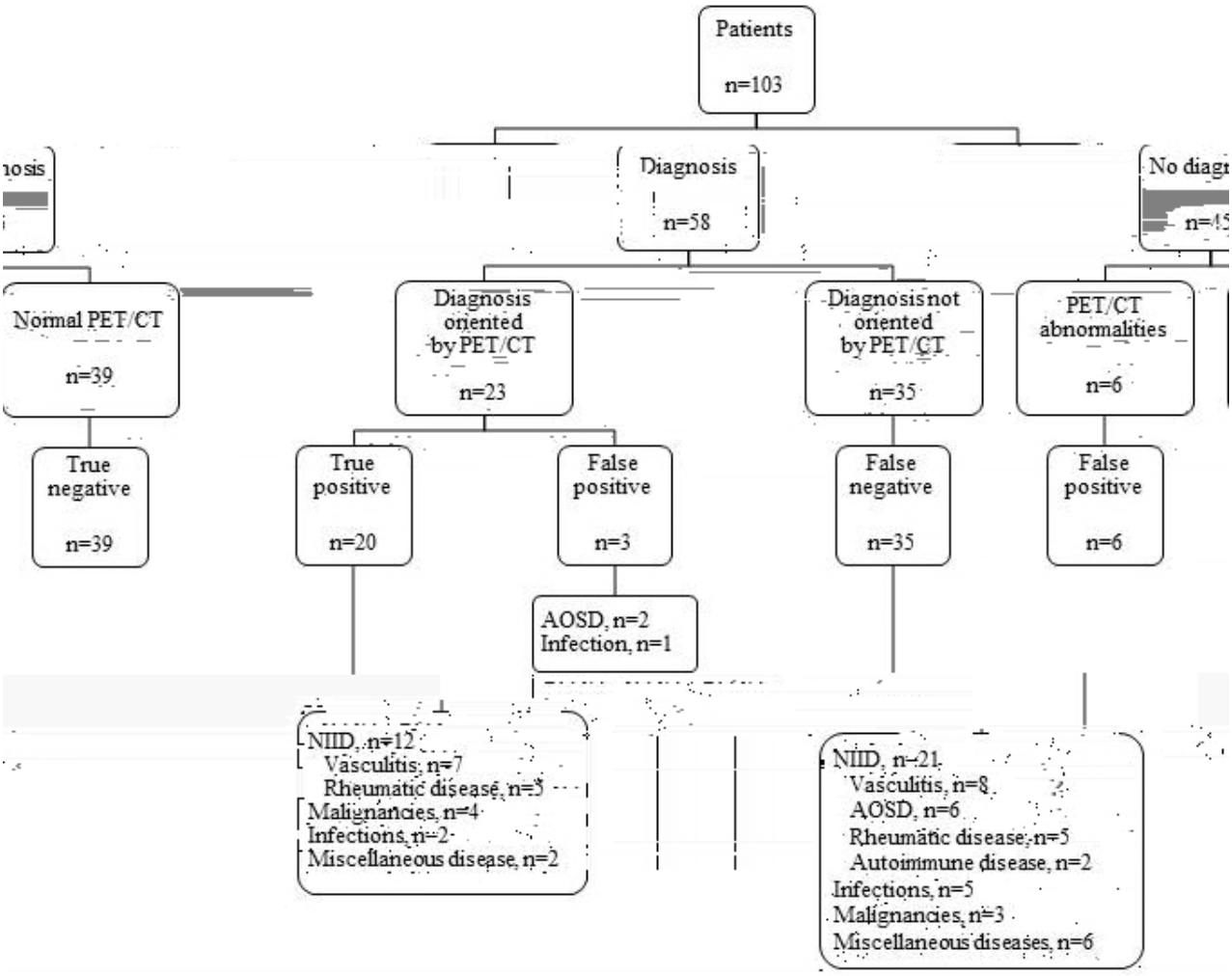
Miscellaneous diseases included: recurrent pericarditis, Erdheim Chester's disease, diverticular fistula, Muckle-Wells syndrome, Encephalitis causing IUO, morbid obesity, mesenteric panniculitis, Familial Mediterranean Fever.

6.2.3 Analyse de concordance entre la première lecture de la TEP et la relecture de la TEP

La concordance entre la première lecture de la TEP et la relecture de la TEP par des experts sera estimée par un coefficient de Kappa de Cohen ainsi que son intervalle de confiance à 95%.

Kappa= 0.7214711 p-value = 1.11e-13 Interprétation: Accord fort

6.2.4 Distribution des diagnostics en fonction de la contribution de la TEP et du scanner



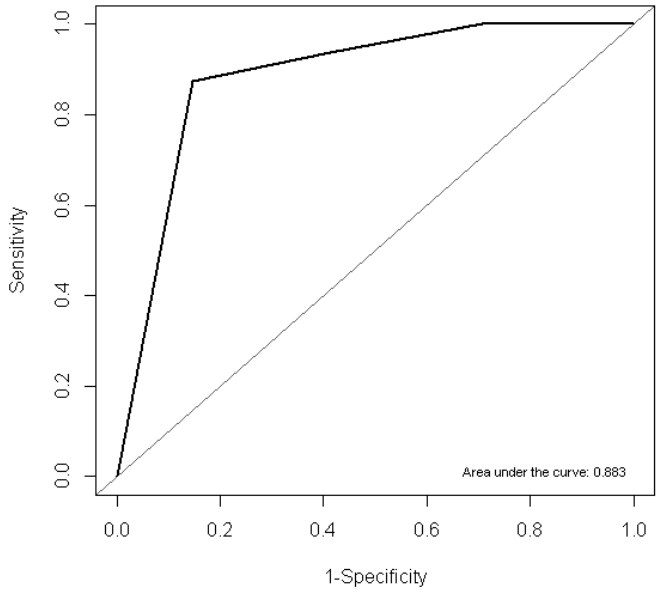
Legends: NIID: non-infectious inflammatory diseases; PET/CT: ^{18}F-fluorodesoxyglucose positron emission tomography combined with Computed Tomography

Legends: NIID: non-infectious inflammatory diseases; WBCT: whole-body CT

6.3.1 Evaluation et comparaison de la rentabilité de la TEP par rapport à la stratégie de référence

Variables	β	OR	IC à 95%	p-value
Age > 60	3.38	29.44	[4.30-610.0]	0.0035
Symptoms' duration < 35 months	2..1	8.0	[1.2-74.2]	0.0048

This model attained a sensitivity of 87.5%, a specificity of 85.3% and an AUC=0.88.



6.3.4 Analyses supplémentaires sur le délai

La TEP réduit significativement le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic du patient par rapport aux patients sans orientation (3,8 ± 4,6 mois vs 17,6 ± 34,1 mois, p = 0,0229), en particulier chez les patients FUO et IUO (FUO = 6,0 ± 15,1 mois, EFUO = 30,5 ± 49,7 mois, IUO = 7,0 ± 6,8 mois, p = 0,0007).

Au contraire, le scanner TAP n'a pas réduit ce délai diagnostic entre les patients présentant une orientation et ceux sans orientation diagnostique.

Il est intéressant de noter que ce délai a été significativement réduit pour les patients avec une orientation diagnostique liée à la TEP plutôt que liée au scanner TAP (2,2 ± 1,64 mois contre 3,78 ± 4,88 mois, p = 0.2475).

Analyse ultérieure pour une 2ème publication.

Numéro Objectif	Localisation du résultat (paragraphe)
1	6.3.1
2	6.3.1
3	6.3.2
4	ultérieur

Numéro ClinicalTrial : NCT01200771

PHRC National 2007