

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 157

INTERET DE LA TEP DANS LA MALADIE
D'ERDHEIM-CHESTER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohammed BELLAHCEN

Né le 11 Août 1986 à Kénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Erdheim-Chester – Radiopharmaceutique – Tomographie par émission
de positons – ^{99m}Tc – ^{18}F -FDG.

JURY

Mme. N. BEN RAIS AOUAD

Professeur de Médecine Nucléaire
et Biophysique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

Mr. I. GHFIR

Professeur Agrégé de Médecine Nucléaire
et Biophysique

Mme. H. GUERROUJ

Professeur Agrégé de Médecine Nucléaire
et Biophysique

JUGES

Mme. M. MAAMAR

Professeur Agrégé de Médecine Interne

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOU DI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOURI Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BIIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A ma mère

Repose en paix

pour nous t'as donné corps et âme

A mon très cher père

Tu as toujours été là pour moi, tu as su m'écouter, me conseiller, apaiser mes craintes dans les moments de doute, effacer mes larmes et me donner le sourire dans les moments de peine. Je t'aime papa

A ma famille

Continuer de me supporter et de m'aimer

A mes amis

Restons fidèles

Remerciements

A notre Maître et Président de jury et rapporteur

Madame le Professeur N. ben Rais AOUAD

Professeur de Biophysique et Médecine Nucleaire Chef
du Service de Médecine Nucléaire

Je vous remercie vivement, chère Maître, d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse et d'avoir accepté de présider et de juger ce travail.

Vous m'avez guidé tout au long de son élaboration avec bienveillance, patience et disponibilité.

Ce travail n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je ne saurais jamais vous exprimer ma profonde gratitude.

Veillez agréer, via ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.

A Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur le Professeur I. GHFIR

Pr. Agrège de Médecine Nucléaire et Biophysique

CHU Ibn Sina-RABAT

Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de juger notre travail ; et très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

Nous sommes particulièrement heureux de vous compter parmi notre jury. Veuillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A Notre Maître, Juge de Thèse et Co-Rapporteur

Madame le Professeur H. GUERROUJ

Pr. Agrégée De Médecine Nucléaire Et Biophysique

CHU Ibn Sina-RABAT

Je vous remercie, chère maître, pour avoir prit la peine d'accompagner la réalisation de la présente thèse et ce par vos remarques et conseils qui m'étaient d'un précieux apport.

Je suis également très honorée par votre présence parmi notre jury de thèse.

Veillez trouvez ici, chère maître, le témoignage de ma gratitude et ma reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de thèse
Madame le Professeur M. Maamar
Professeur agrégée de Médecine Interne
CHU IBN SINA-RABAT

C'est l'occasion pour nous de vous exprimer la considération et le profond respect que nous portons à votre égard.

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en ayant accepté de juger notre modeste travail de thèse.

Veillez y trouver, cher maître, l'assurance de notre gratitude, notre estime et nos remerciements les plus sincères.

Liste des figures

Figure 1: Fibrose intense et amas de cellules inflammatoires

Figure 2: Infiltration de stroma histiocytaire immune-marqué CD 68+

Figure 3: Lymphocytes B CD20 (+) et T CD3 (+)

Figure 4: Maladie d'Erdheim-Chester, biopsie chirurgicale du fémur : tissu osseux spongieux dont les espaces médullaires sont infiltrés par des histiocytes à cytoplasme spumeux situés dans un stroma fibreux.

Figure 5: TDM abdominale (coupe axiale) : infiltration symétrique de la graisse périrénale et des fascias périrénaux réalisant un aspect de « rein chevelu ». Sondes JJ visibles. L'origine de l'artère mésentérique supérieure est engainée dans la fibrose. Aspect de coated aorta.

Figure 6: Hyperfixation métaphyso-dyaphysaire, bilatérale et symétrique, touchant les 4 membres (prédominant aux membres inférieurs) sur la scintigraphie osseuse au technétium 99.

Figure 7: Manchon péri-aortique (coated aorta) sur une coupe sagittale oblique de scanner thoraco-abdominal injecté.

Figure 8: Scanner orbitaire : infiltration rétro-orbitaire responsable d'une exophtalmie bilatérale.

Figure 9: Xanthélasma péri-orbitaire.

Figure 10: Coupe de scanner thoracique des lobes supérieurs. Les lésions élémentaires sont : quelques lignes septales antérieurs (flèche bleue-aspect de polygones), des micronodules Centrolobulaires de profusion abondante

épargnant les régions sous-pleurales (flèche verte), des hyperdensités en verre dépoli plurifocales (flèche jaune n'effaçant pas les vaisseaux ni les bronches), des kystes (flèche orange). Les 3 derniers types lésionnels devraient faire rechercher de principe une histiocytose langerhansienne même en l'absence d'autres signes systémiques par un lavage bronchiolo-alvéolaire dirigé.

Figure 11: IRM cérébrale.

A. Coupe coronale T1 après injection de gadolinium. Épaississements focaux pseudo-méningiomateux multiples et épaississement diffus de la faux, prenant le contraste.

B. Coupe axiale T2 des hémisphères cérébelleux, lésion d'allure neurodégénérative, atteinte bilatérale et symétrique des noyaux dentelés et de la région péri-dentelée en hypersignal T2.

Figure 12: Annihilation du positon

Figure 13: Interaction des rayonnements avec la matière (source: Wikipedia)

Figure 14: Blocs de détection et arrangement en anneau (source: Wikipedia)

Figure 15: Coïncidence vraie, diffusée et fortuite

Figure 16: Modes de détection 2D et 3D

Figure 17: Principe du sinogramme

Figure 18: Plans droits, croisés et obliques pour les sinogrammes

Figure 19: Tomographie par émission de positons (TEP)

Figure 20: Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération

Figure 21: Fixation physiologique du FDG

Figure 22: Hyperfixation du corps entier avec respect des articulations des hanches.

Figure 23: La scintigraphie osseuse HMDP-^{99m} Tc ; balayage corps entier.

Hyperfixation intense, homogène et symétrique du radiotraceur intéressant les extrémités distales et proximales au niveau diaphysaire et métaphysaire des deux tibias, l'extrémité distale du fémur droit (diaphyse et métaphyse) ; les deux calcanéums et les sinus maxillaires. Les régions moyennes des diaphyses tibiales et fémorales, ainsi que les épiphyses et le squelette axial, sont épargnés.

Figure 24: La scintigraphie osseuse HMDP-^{99m} Tc, profil de crâne et face palmaire des mains.

Hyperfixation des métaphyses des deux radius, plus accentuée à droite et s'étendant vers les os du poignet et de la main droite faisant évoquer une composante algodystrophique de la main droite, en rapport avec un traumatisme du poignet droit.

Deux foyers d'hyperfixation occipitale gauche et fronto-pariétal du crâne.

Figure 25: Hypermétabolisme bilatéral intense des sinus maxillaires.

Figure 26: Foyer pulmonaire en verre dépoli apical droit sans hypermétabolisme du FDG associé.

Figure 27: Absence d'hypermétabolisme pathologique du FDG au niveau des aires ganglionnaire cervicales ou thoraciques.

Figure 28: Hypermétabolisme d'intensité modérée au niveau des têtes humérales et des membres inférieurs.

Figure 29: Hypermétabolisme des membres inférieurs.

Figure 30: Hypermétabolisme intense occipital au niveau mesial.

Figure 31: Hypermétabolisme pulmonaire prédominant aux apex.

Figure 32: Hypermétabolisme modérée au niveau de l'aorte abdominale.

Figure 33: Hypermétabolisme modéré de la diaphyse humérale.

Figure 34: Hypermétabolisme modéré de la diaphyse fémorale et des tibias.

Liste des tableaux

Tableau 1: Propriétés des principaux isotopes utilisés en TEP.

Tableau 2: Propriétés physiques des principaux cristaux utilisés en TEP.

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ATP	: Adénosine-5'-triphosphate
CRP	: Protéine C réactive
EBV	: Epstein Barr Virus
FRP	: Fibrose rétropéritoneale
FDG	: Fluoro-désoxyglucose
Gamma-GT	: Gammaglutamyl-transférases
GLUT 1	: Glucose transporter 1
HDL	: High Density Lipoprotein
HL	: Histiocytose Langerhansienne
HMDP-⁹⁹ Tc	: Hydroxymethylene diphosphonate
HTA	: Hypertension artérielle
Ig	: Immunoglobuline
IGF 1	: insulin-like growth factor-1
IL	: Interleukine
INF α	: Interféron alpha
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDL	: Low density lipoprotein
MEC	: Maladie d'Erdheim-Chester

PET-scan	: Tomographie par Emission de Positons
Peg-INF-α	: Peginterferon alfa-2a
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
SNC	: Système nerveux centrale
SUV	: Standardized uptake value
TDM	: Tomodensitométrie
VEMS	: Volume expiratoire maximum seconde
^{18}F	: Fluor 18
^{18}F-FDG	: Fluor 18-fluorodéoxyglucose
^{99}Tc	: Technetium 99

Sommaire

I. Introduction	1
II. La Maladie d'ERDHEIM-CHESTER	4
1. Historique	5
2. Histopathologie	6
3. Anatomopathologie.....	7
4. Classification	9
5. Critères diagnostiques.....	12
6. Épidémiologie.....	16
7. Principales manifestations cliniques.....	16
a. Manifestations osseuses.....	16
b. Manifestations cardiovasculaires	17
c. Infiltration rétro-orbitaire.....	19
d. Endocrinopathies.....	20
e. Atteinte cutanéomuqueuse.....	20
f. Atteinte surologique et rénale	21
g. Atteinte pulmonaire.....	21
h. Atteintes neurologiques cliniques et radiologiques.....	23
i. Autres localisations	25
8. Formes de chevauchement associant plusieurs histiocytoses.....	25
9. Évaluation de l'activité de la maladie.....	25
10. Traitement.....	26
a. Interféron-alpha.....	26
b. Inhibiteurs de BRAF.....	27
c. Autres traitements	28
11. Pronostic de la maladie d'Erdheim-Chester (MEC)	28
12. Avancées physiopathologiques	29
III. TEP	30
1. Qu'est-ce qu'une tomographie par émission de positons?	31
2. Principe de la TEP.....	32

2.1.	Radiotracteur	32
2.2.	Détection	35
a.	Interactions des photons avec la matière.....	35
b.	Système de detection.....	36
c.	Evènements détectés	38
d.	Modes d'acquisition bi et tri-dimensionnels	39
2.3.	Reconstruction	40
a.	Organisation des signaux détectés	40
b.	Reconstruction des données acquises en 2D et en 3D	42
2.4.	Analyse des images.....	43
3.	Performances diagnostiques de la TEP.....	43
4.	Déroulement de l'examen TEP	45
5.	Effets secondaires d'une TEP	48
IV.	FDG	49
1.	Quel est le rôle du [18F]-FDG?	50
2.	Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération	52
3.	Intérêt du 18F-FDG TEP scan au cours de la maladie d'Erdheim-Chester.	55
V.	Illustrations isotopiques	57
1.	Illustration par la scintigraphie osseuse à propos de deux cas	58
a.	Historique	58
b.	Premier cas clinique	58
c.	Deuxième cas clinique	67
2.	Illustration par la TEP	71
a.	Premier cas clinique	71
b.	Deuxième cas clinique	79
VI.	Conclusion	89
VII.	Résumé	92
VIII.	Bibliographie	96

I. Introduction

La maladie d'Erdheim-Chester qui fait partie des **histiocytoses non-langerhansiennes**, est une maladie multisystémique caractérisée par des manifestations variables: atteinte squelettique avec douleurs osseuses, exophtalmie, diabète insipide, insuffisance rénale, atteintes du système nerveux central (SNC) et/ou cardiovasculaire.

Décrite en 1930, elle a été largement sous-diagnostiquée jusqu'à récemment avec de nombreux nouveaux cas identifiés ces dernières années. Sa prévalence est inconnue. Plus de 500 cas (<15 pédiatriques) ont été rapportés à ce jour depuis 1930.

Elle atteint le plus souvent l'adulte entre 40 et 60 ans, avec un sexe ratio homme-femme de 3 :1. La présentation va de formes asymptomatiques à des formes multi-systémiques et potentiellement létales.

La localisation osseuse est constante et se caractérise par un aspect radiologique et scintigraphique généralement spécifique.

Sur le plan thérapeutique, la démonstration de l'efficacité de l'IFN- α a été une avancée majeure.

Plus récemment, **la mutation BRAF^{V600E}** a été mise en évidence de chez plus de la moitié des patients ayant une **maladie d'Erdheim-Chester**.

Cela a permis l'utilisation des inhibiteurs de BRAF (vémurafenib) chez des patients mutés BRAF^{V600E} ayant des formes graves de la maladie avec une efficacité spectaculaire.

Le diagnostic de certitude de la maladie d'Erdheim-Chester sera établi devant l'aspect radiologique, la fixation scintigraphique, le PET-scan particulièrement utile pour déterminer l'activité de la MEC et juger de

l'efficacité du traitement et le profil immunohistochimique quasi-pathognomonique.

L'objectif de notre travail est de comprendre l'intérêt de la TEP dans la maladie d'Erdheim-Chester mais face à la relative méconnaissance du sujet, il paraît primordial de s'enquérir des données de la littérature afin d'appréhender au mieux la pathologie et de se questionner sur la sensibilité et la spécificité que fournit un seul et même examen sur la plupart des atteintes importantes de la maladie.

Ce travail est né d'études de cas illustrés par la scintigraphie osseuse et la tomographie par émission de positons.

II. La Maladie d'ERDHEIM-CHESTER

1. Historique [1, 9, 33, 52, 60]

En 1930, CHESTER, en collaboration avec le pathologiste Viennois ERDHEIM, décrit le cas de 2 patients atteints de lésions osseuses en rapport avec une lipidose inhabituelle. Il s'agit d'une sclérose médullaire symétrique et bilatérale des os longs, associée à une dissémination multi-viscérale d'un processus xanthogranulomateux sclérosant.

En 1972, JAFFE et COLL, à l'occasion de la description d'un nouveau cas, donnent le nom de « Maladie d'Erdheim-Chester » à cette granulomatose lipoïdique.

En 1979, SIMPSON et COLL, affinent la description de la lésion initiale osseuse en parlant d'ostéosclérose médullaire symétrique et bilatérale des diaphyses des os associée à une apposition périostée.

→ En 1983, ALPER et COLL, publient le premier cas d'exophtalmie.

→ En 1984, POEHLING et COLL, décrivent le premier cas d'atteinte pancréatique.

En 1988, MOLNAR et COLL, rapportent le premier cas d'ascite et MERGAN COVA et COLL, étudient les atteintes des gros vaisseaux.

KUJAT et COLL, publient en 1991 une étude bibliographique des cas rapportés de la maladie d'ERDHEIM-CHESTER afin de mettre en évidence des critères anatomo-cliniques et évolutifs.

BROWER et COLL, 1984 comme d'autres auteurs, sont persuadés, en raison du caractère asymptomatique de nombreuses localisations, qu'on ne peut pas trouver de syndrome clinique, pathologique et radiologique propre à la

maladie d'ERDHEIM-CHESTER, considérée alors comme indistincte des histiocytaires X notamment de la maladie de Hand-Schuller-Christian.

2. Histopathologie [59]

La maladie d'Erdheim-Chester (MEC) est une histiocytose non langerhansienne rare, dont l'étiologie n'est pas élucidée. Le terme générique « histiocytes » fait référence à plusieurs types de cellules appartenant à la lignée des macrophages et des cellules dendritiques. Ces cellules proviendraient de la cellule souche CD34+ de la moelle osseuse, avec par la suite une différenciation en CD14+ ou CD14-. Les CD14+ comprennent les monocytes circulants, qui se différencient par la suite en histiocytes tissulaires (macrophages et cellules dendritiques interstitielles). Les cellules CD14- se différencient en cellules langerhansiennes ou bien en cellules dendritiques plasmacytoides CD123+. Les histiocytes regroupent des maladies rares et très hétérogènes caractérisées par l'accumulation et/ou la prolifération d'histiocytes et d'autres cellules effectrices du système immunitaire dans les tissus concernés.

3. Anatomopathologie

Histiocytes spumeux ayant une forte teneur en lipides

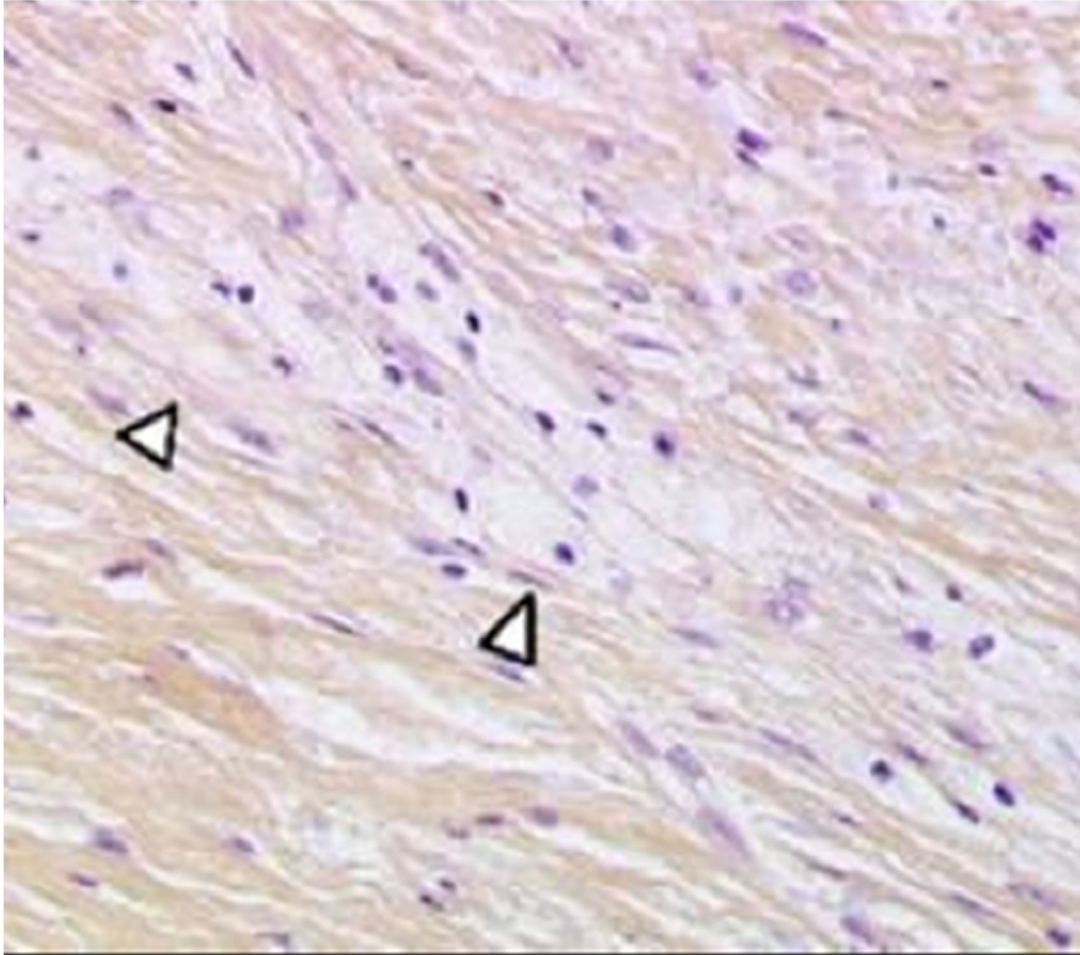


Fig.1. Fibrose intense et amas de cellules inflammatoires

Plages de fibrose:

Granulomes gigantocellulaires

Infiltrat inflammatoire polynucléaire et lymphocytaire

Immuno-marquage:

CD 68 +

CD1a et protéine S100 -

Absence de granule de Birbeck en microscopie électronique

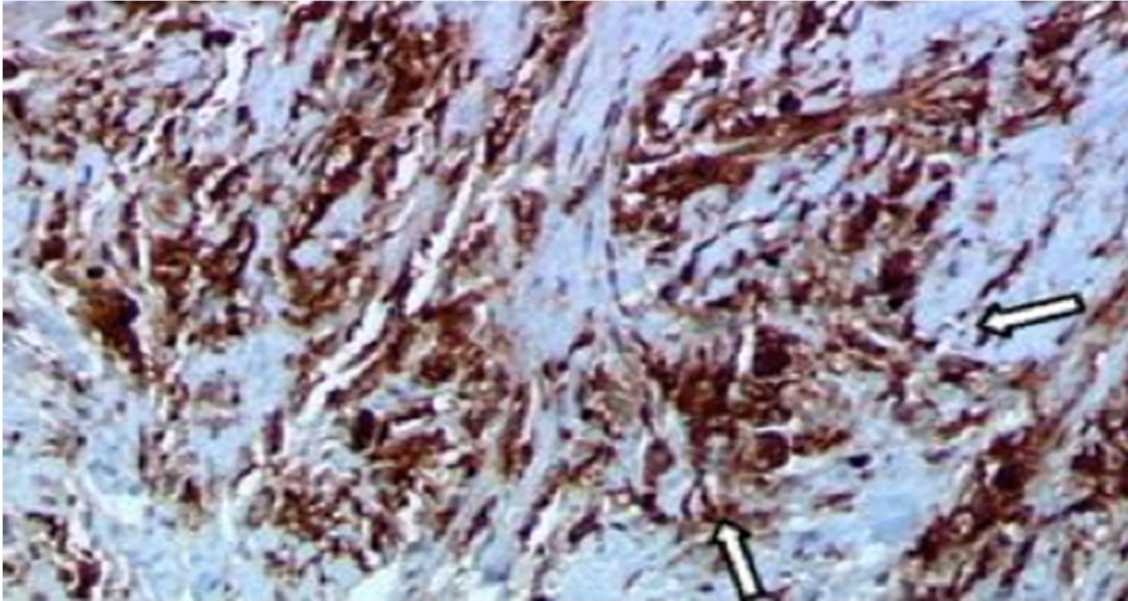


Fig.2. Infiltration de stroma histiocyttaire immune-marqué CD 68+

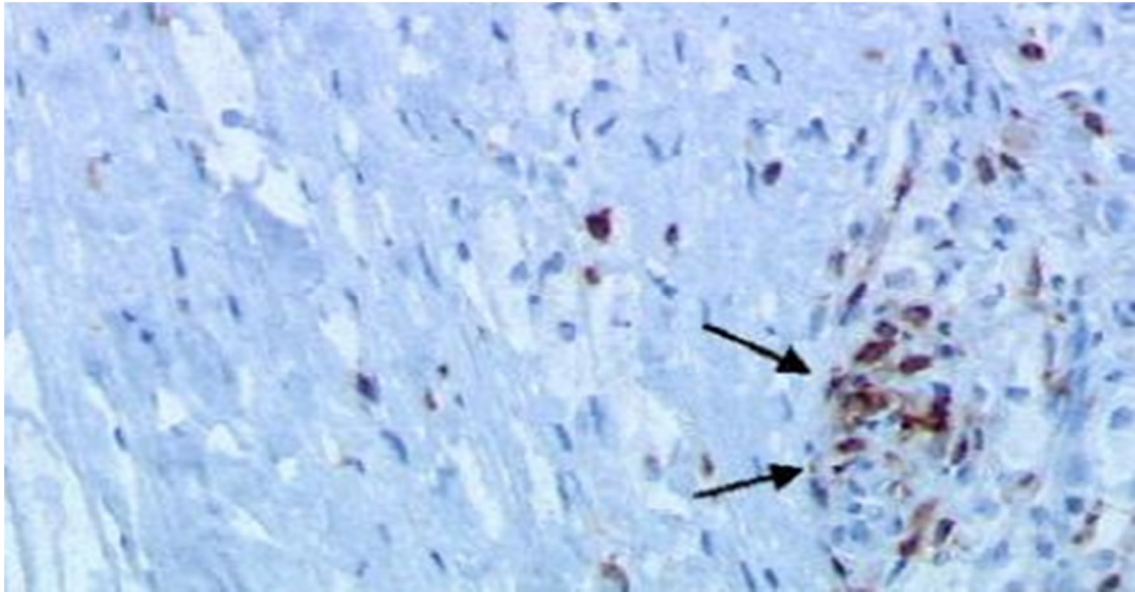


Fig.3. Lymphocytes B CD20 (+) et T CD3 (+)

Tous ces éléments permettent de différencier l'histiocytose non-langerhansienne d'Erdheim-Chester de l'histiocytose langerhansienne.

4. Classification

Le diagnostic est le plus souvent porté au cours de la 5e décennie, bien que des formes pédiatriques et gériatriques aient aussi été rapportées.

La maladie a été pour la première fois décrite en 1930 par l'anatomopathologiste viennois Jakob Erdheim et son élève américain William Chester sous le nom de lipoid granulomatose [1].

Entre cette date et 2013, plus de 500 cas ont été publiés dans la littérature médicale mondiale [2,4].

La MEC résulte d'une infiltration xanthogranulomateuse constituée d'histiocytes spumeux avec parfois des cellules géantes de Touton [5,6]. Les

caractéristiques immunologiques des histiocytes de la MEC permettent de les différencier de ceux de l'histiocytose langerhansienne (HL) ; dans la MEC, l'immunomarquage est positif pour le CD68 et négatif pour le CD1a, alors que dans l'HL le CD68 et le CD1a sont positifs ; de plus la protéine S100 est négative dans la plupart des cas (80 %) de MEC.

Cette maladie fait partie des proliférations histiocytaires qui recouvrent un ensemble d'affections très variées, classées en trois groupes [59]:

Classification :

Histiocytoses non langerhansiennes (CD68+, CD1a-) :

- Histiocytoses d'origine exogène
- Histiocytoses infectieuses : Whipple, mycobactéries atypiques, granulomatose septique
- Histiocytoses hémophagocytaires : SAM secondaires (EBV, lymphomes..), SAM primitifs (Chediak-Higashi, Griscelli)
- Histiocytoses héréditaires : Gaucher, Farber, Niemann-Pick, Tangier...
- Histiocytoses sporadiques : Xanthogranulomes, Maladie d'Erdheim-Chester...

Histiocytoses à cellules de langerhans (Histiocytose X, CD68+, CD1a+) :

❖ *Formes localisées :*

- Granulome éosinophile osseux
- HL pulmonaire isolée
- HL cutanée isolée

❖ *Formes pluri-tissulaires :*

- Multifocales (syndrome de Hand-Schuller-Christian)
- Diffuse (maladie de Letterer-Siwe)

Histiocytoses malignes

❖ *Lignée des monocytes/macrophages :*

- Leucémies aiguës avec différenciation monocyttaire
- Histiocytose maligne
- Sarcomes histiocytaires

❖ *Lignée des cellules dendritiques /cellules de Langerhans :*

- Sarcome à cellules dendritiques interdigitées
- Sarcome à cellules de Langerhans

La MEC est une véritable maladie multi-systémique avec des manifestations cliniques très protéiformes : infiltration des os longs à l'origine de douleurs, exophtalmie, diabète insipide, xanthélasma, atteinte pulmonaire interstitielle, infiltration surrénale bilatérale, fibrose rétropéritonéale avec infiltration périrénale ou urétérale responsable d'une hydronéphrose et d'une insuffisance rénale, infiltration testiculaire, atteintes du système nerveux central (SNC) et cardiovasculaire [4,5].

L'histoire naturelle de la MEC est très variable d'un patient à l'autre, dépendant principalement de l'étendue et de la distribution des atteintes cliniques. Elle peut aller de formes très limitées avec des lésions osseuses asymptomatiques à des formes multi-systémiques engageant le pronostic vital.

5. Critères diagnostiques

Le diagnostic de MEC est fondé sur une preuve anatomopathologique dans un contexte clinico-radiologique évocateur.

L'image histologique caractéristique de cette maladie est (Fig. 1) : la présence d'histiocytes spumeux au sein d'un granulome polymorphe et d'une fibrose ou image de xanthogranulome avec un marquage constant des histiocytes par le CD68 alors que le CD1a est négatif [5,6]. Tous les tissus peuvent être le siège d'une infiltration histiocytaire dans la MEC.

Les critères diagnostiques suivants ont été utilisés dans les principales séries [4,6] :

- Histologie typique : cette preuve peut parfois être obtenue par biopsie écho- ou scanno-guidée de l'infiltration périrénale qui réalise typiquement un

aspect de «rein chevelu» (hautement évocateur du diagnostic de MEC) sur la tomодensitométrie abdominale (Fig. 2) (environ 50 % des cas) [7,8] ;

- Atteinte osseuse hautement évocatrice, avec sur les radiographies standard ou la scintigraphie osseuse au ^{99}Tc : ostéosclérose bilatérale et symétrique des régions métaphyso-diaphysaires des os longs ou hyperfixation symétrique et intense des extrémités des os longs des membres inférieurs, et parfois des membres supérieurs (Fig. 3). Cette hyperfixation des os longs sur la scintigraphie osseuse est quasiment constante (96 % dans notre série) [9,10], et très évocatrice du diagnostic. Il existe quelques cas sans atteinte osseuse que ce soit sur la scintigraphie osseuse, les radiographies standards, l'IRM osseuse et le PET-scan.

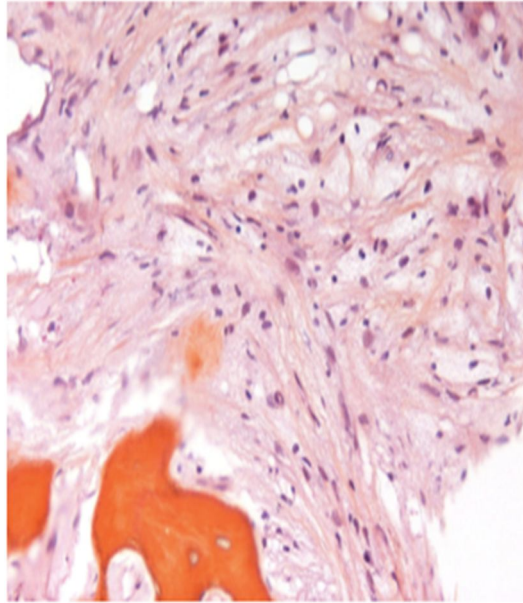


Fig.4. Maladie d'Erdheim-Chester, biopsie chirurgicale du fémur : tissu osseux spongieux dont les espaces médullaires sont infiltrés par des histiocytes à cytoplasme spumeux situés dans un stroma fibreux.



Fig.5. TDM abdominale (coupe axiale) : infiltration symétrique de la graisse périrénale et des fascias périrénaux réalisant un aspect de « rein chevelu ». Sondes JJ visibles. L'origine de l'artère mésentérique supérieure est engainée dans la fibrose. Aspect de coated aorta.



Fig.6. Hyperfixation métaphyso-dyaphisaire, bilatérale et symétrique, touchant les 4 membres (prédominant aux membres inférieurs) sur la scintigraphie osseuse au technétium 99.

6. Épidémiologie

Il existe une prépondérance masculine : 70 % des cas [4]. L'âge moyen au diagnostic était de 55 ans (extrêmes, 16–80ans) dans une étude de 2011 [4,5]. La MEC est plus rarement décrite chez l'enfant (une dizaine d'observations pédiatriques ont été rapportées) et est alors caractérisée par l'absence d'atteinte cardiaque [11,12]. Le délai diagnostique médian qui s'échelonnait de quelques mois à plusieurs années (jusqu'à 25 ans) en 2006, tend actuellement à se raccourcir du fait de la meilleure connaissance de la maladie par les différents spécialistes impliqués [10].

7. Principales manifestations cliniques

a. Manifestations osseuses

Bien que la quasi-totalité des patients ayant une MEC ait une atteinte osseuse radiologique, 50 % seulement des patients se plaignent de douleurs osseuses, ce qui constitue la manifestation clinique la plus fréquente de la MEC [10]. Celles-ci sont d'intensité variable, le plus souvent modérées, sans horaire particulier et touchent principalement les membres inférieurs.

Les localisations osseuses étant souvent latentes, et les anomalies radiographiques à type d'ostéosclérose bilatérale et symétrique de la diaphyse et de la métaphyse des os longs étant inconstantes, la réalisation d'une scintigraphie osseuse au ⁹⁹Tc est indispensable.

Elle révèle typiquement, une hyperfixation du traceur dans la région métaphyso-diaphysaire des os longs, prédominant aux membres inférieurs [5,6]. À l'inverse de l'Histiocytose Langerhansienne, le squelette axial et la mandibule sont respectés dans la MEC. L'IRM osseuse, qui n'est pas indispensable, peut

parfois montrer une atteinte des épiphyses des os longs et une périostite [13]. Elle peut aussi être utile pour les quelques observations de MEC avec scintigraphie osseuse normale. L'utilisation du TEP-scan tend cependant à remplacer de plus en plus la scintigraphie osseuse [14,15].

b. Manifestations cardiovasculaires

Les publications récentes concernant la MEC ont montré à quel point l'amélioration des modalités d'imagerie a accru le dépistage de l'atteinte cardiovasculaire. Curieusement, alors que les manifestations cardiovasculaires ont été rapportées dès les premières descriptions autopsiques de la maladie en 1930, elles sont restées longtemps méconnues [4,5]. Elles sont dominées par un engainement péri-aortique circonférentiel (66 % des cas), de siège thoracique ou abdominal. Lorsque ce manchon s'étend à toute l'aorte on parle de coated aorta (manchon péri-aortique) (38 % des cas) [10,16] (Fig. 4). Ce manchon est parfois irrégulier mais demeure asymptotique car il n'est pas sténosant. Il peut s'étendre aux principales artères nées de l'aorte, sans conséquences cliniques à l'exception notable de l'HTA rénovasculaire par engainement des artères rénales (21 % des cas), traitée efficacement par angioplastie [5]. Cette atteinte doit impérativement être recherchée devant une HTA au cours d'une MEC.

Bien que le myocarde et l'endocarde puissent être infiltrés, l'atteinte cardiaque la plus fréquente de la MEC est l'infiltration péricardique parfois accompagnée d'un épanchement, plus rarement à l'origine d'une tamponnade qui peut être mortelle [5,17].

Des infarctus du myocarde, parfois mortels, généralement secondaires à une infiltration coronarienne spécifique ont été rapportés [5,19, 20].

Des insuffisances aortiques et mitrales sont décrites [4] et peuvent parfois nécessiter un remplacement valvulaire [5,21], parfois techniquement très difficile du fait de l'infiltration de toutes les tuniques cardiaques.



Fig.7. Manchon péri-aortique (coated aorta) sur une coupe sagittale oblique de scanner thoraco-abdominal injecté.

c. Infiltration rétro-orbitaire

Un quart des patients de notre série a une exophtalmie par infiltration des tissus rétro-orbitaires, souvent bilatérale [22,23] (Fig. 5). Elle est rarement majeure et peut alors être réfractaire aux thérapeutiques usuelles nécessitant parfois une chirurgie de réduction tumorale. Les parois orbitaires sont classiquement respectées.

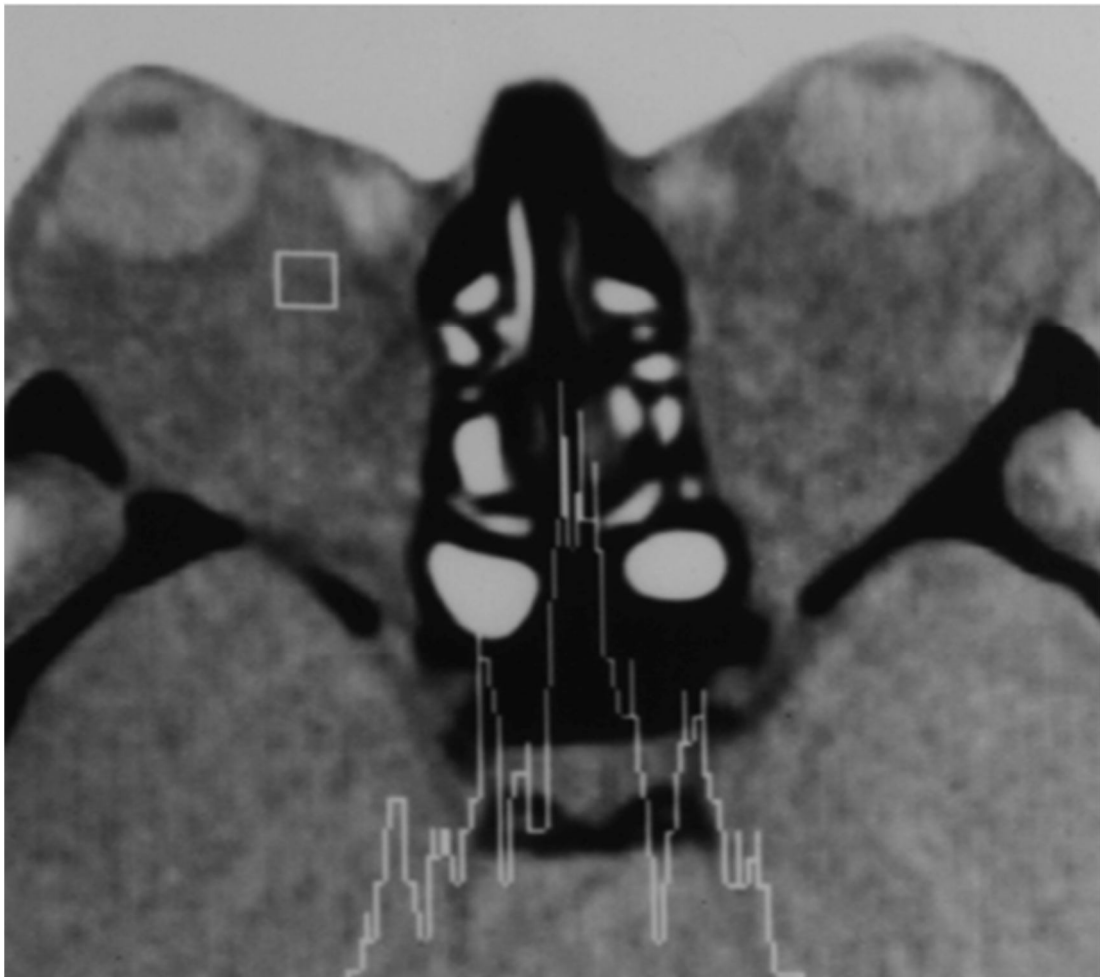


Fig.8. Scanner orbitaire : infiltration rétro-orbitaire responsable d'une exophtalmie bilatérale

d. Endocrinopathies

Le diabète insipide constitue l'atteinte endocrinienne la plus fréquente de la MEC. Lié à une infiltration de l'axe hypothalamo- hypophysaire, il est trouvé chez environ 25% des patients. D'autres atteintes centrales ont été décrites: hyperprolactinémie, hypogonadisme hypogonadotrophique, diminution de l'IGF1 [24,25]. L'infiltration surrénalienne bilatérale spécifique, souvent méconnue car rarement symptomatique, est souvent révélée par l'imagerie et doit être systématiquement dépistée.

e. Atteinte cutanéomuqueuse

Des xanthélasmas, siégeant sur les paupières ou les régions péri-orbitaires, sont rapportés (Fig. 6). Les autres atteintes cutanéomuqueuses sont plus rares : lésions papulo-nodulaires [27], infiltrations de la vulve [1].



Fig.9. Xanthélasma péri-orbitaire

f. Atteinte surologique et rénale

Un tableau de pseudo « fibrose rétropéritonéale » (FRP) est présent volontiers compliqué d'hydronéphrose bilatérale responsable d'une insuffisance rénale nécessitant parfois la mise en place de sondes JJ [28]. À la différence des FRP idiopathiques, les uretères pelviens sont généralement épargnés dans la MEC et il n'y a pas d'engainement de la veine cave inférieure. De plus, cette fibrose engaine complètement l'aorte, alors que dans la FRP idiopathique les bords postérieurs sont généralement épargnés [5]. Une attention toute particulière doit être portée sur le scanner (ou l'IRM) à l'aspect des fascias et de la graisse périrénale montrant parfois un aspect de gangue périrénale ou de « rein chevelu ». L'éventualité d'une MEC doit être évoquée devant toute FRP cortico-résistante. Une scintigraphie osseuse doit être réalisée devant toute FRP atypique par son évolution car il peut s'agir d'une MEC.

g. Atteinte pulmonaire

Les atteintes pulmonaires ne sont pas rares mais sont probablement méconnues. Sur les 319 cas de MEC publiés avant novembre 2008, 22 % avaient cette manifestation clinique. Le scanner thoracique montrait une atteinte parenchymateuse dans 53 % des cas et pleurale dans 41 % des cas [29]. La tomographie pulmonaire est d'un grand apport montrant typiquement un épaississement régulier des septa interlobulaires, un épaississement des scissures, des plages de verre dépoli et quelques micronodules centrolobulaires (Fig. 7). Le lavage bronchiolo-alvéolaire peut montrer des histiocytes spumeux CD68+ et CD1a-. L'évolution peut cependant se faire vers l'insuffisance respiratoire terminale par fibrose pulmonaire.

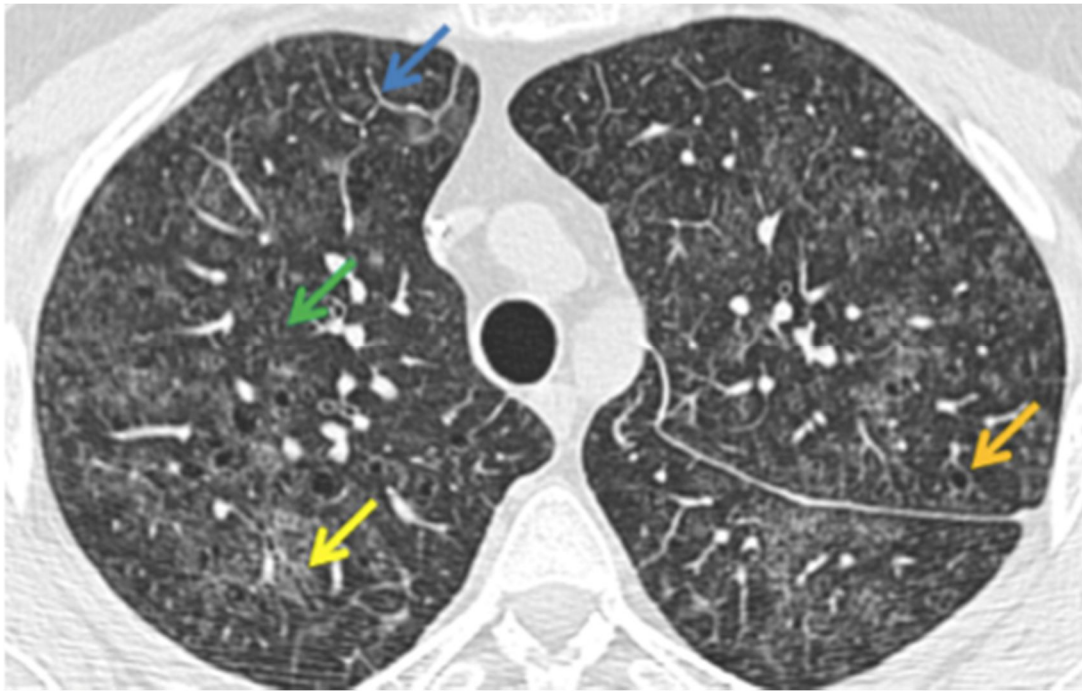


Fig.10. Coupe de scanner thoracique des lobes supérieurs.

Les lésions élémentaires sont : quelques lignes septales antérieures (flèche bleue-aspect de polygones), des micronodules Centrolobulaires de profusion abondante épargnant les régions sous-pleurales (flèche verte), des hyperdensités en verre dépoli plurifocales (flèche jaune n'effaçant pas les vaisseaux ni les bronches), des kystes (flèche orange). Les 3 derniers types lésionnels devraient faire rechercher de principe une histiocytose langerhansienne même en l'absence d'autres signes systémiques par un lavage bronchiolo-alvéolaire dirigé.

h. Atteintes neurologiques cliniques et radiologiques

L'atteinte du système nerveux central (SNC), est rapportée chez 15 à 25 % des patients suivant les séries [10,31]. L'expression clinique est variable : syndrome pyramidal (45 %), syndrome cérébelleux (41 %) très invalidant, plus rarement comitialité, céphalées, troubles cognitifs ou psychiatriques, paralysies de nerfs crâniens et lésions asymptomatiques. L'atteinte du SNC est volontiers associée à un handicap fonctionnel. Elle constitue un facteur de mauvais pronostic majeur.

L'analyse systématique des IRM cérébrales de 33 patients suivis à la Pitié-Salpêtrière a montré l'atteinte d'au moins deux sites anatomiques distincts dans deux tiers des cas [32] (Fig. 9). L'imagerie cérébrale était normale chez seulement 3 patients. Les atteintes cérébrales, méningées, du massif facial, des sinus et des orbites sont fréquentes. Nous recommandons la réalisation systématique d'une IRM cérébrale et d'un scanner des sinus chez tous les patients.

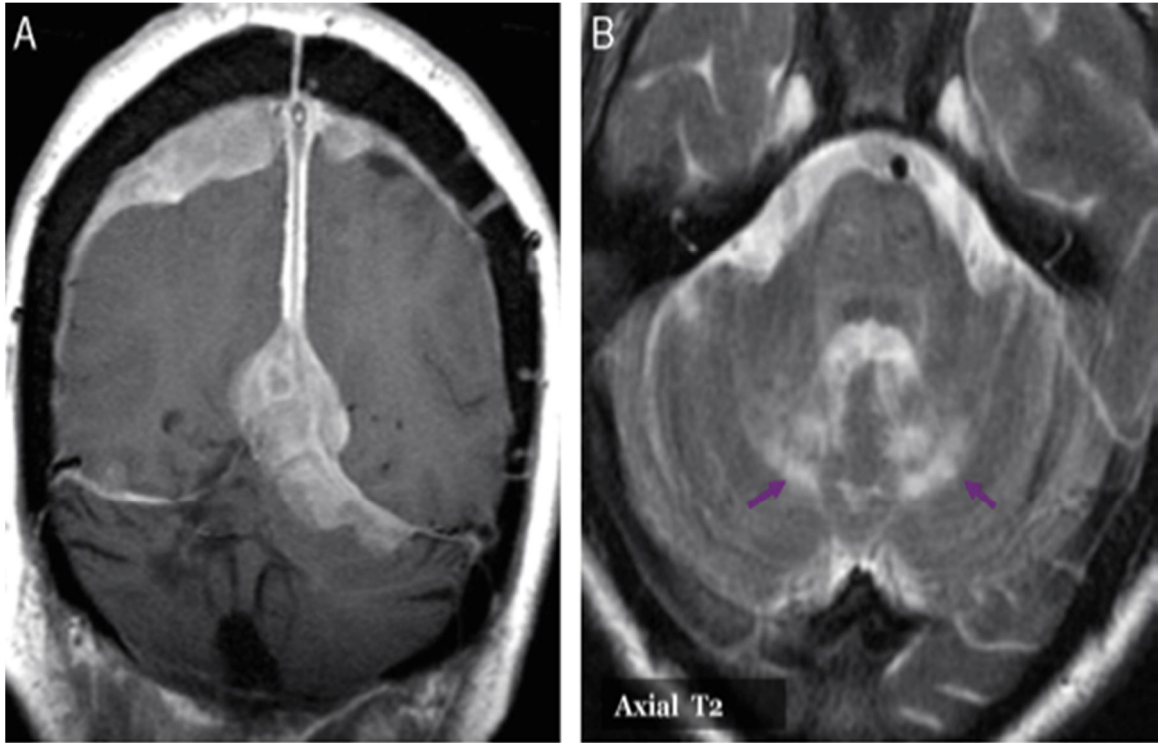


Fig.11. IRM cérébrale.

A. Coupe coronale T1 après injection de gadolinium. Epaissements focaux pseudo-méningiomateux multiples et épaissement diffus de la faux, prenant le contraste.

B. Coupe axiale T2 des hémisphères cérébelleux, lésion d'allure neurodégénérative, atteinte bilatérale et symétrique des noyaux dentelés et de la région péri-dentelée en hypersignal T2.

→ De ces manifestations cliniques il en ressort une triade suggestive mais non constante à savoir : une exophtalmie associée à un diabète insipide et des douleurs osseuses.

i. Autres localisations

Il existe de rares descriptions de syndrome d'activation macrophagique, d'atteinte hépatique ou biliaire et de parodontopathies par atteinte du maxillaire. Des localisations testiculaires, thyroïdiennes [33] ont aussi été décrites, de même que plusieurs descriptions d'atteintes mammaires [34,35]. Des atteintes ganglionnaires ont aussi été révélées lors d'autopsies [33].

8. Formes de chevauchement associant plusieurs histiocytoses

Il existe un continuum entre les différentes histiocytoses. Certains patients ont des formes de chevauchement associant plusieurs histiocytoses (le plus souvent MEC et HL, mais aussi parfois maladie de Rosai-Dorfman, autre histiocytose non langerhansienne rare avec le plus souvent un meilleur pronostic) [36,38]. La fréquence élevée des associations MEC et HL semble trop élevée pour être liée au hasard, et suggère un lien pathogénique commun entre les différentes histiocytoses. Les cliniciens devraient être sensibilisés à la possibilité de ces formes de chevauchement et évoquer plus souvent la possibilité d'une MEC chez un patient ayant une HL.

9. Évaluation de l'activité de la maladie

Bien qu'imparfaitement connue, l'histoire naturelle de la MEC est celle d'une maladie chronique. Les lésions de la MEC ne régressent pas spontanément. Il existe un syndrome inflammatoire biologique chez plus de 80 % des patients avec des valeurs de C- réactive protéine (CRP) parfois très

élevées [10]. L'évaluation de l'activité de la maladie se fait par un examen clinique et des investigations morphologiques (environ tous les 6 mois).

Dans notre expérience, le TEP-scan est particulièrement utile pour déterminer l'activité de la MEC et pour juger l'efficacité du traitement, notamment sur l'atteinte du SNC. Il peut détecter une réponse thérapeutique précoce, avant que l'IRM ne décèle une diminution de la lésion [14]. Le TEP-scan permet également de fournir une évaluation globale de l'atteinte cardiovasculaire, qui est un facteur pronostique important. Le TEP-scan fournit des informations lors d'un seul et même examen sur la plupart des atteintes importantes de la MEC (et notamment celles qui engagent le pronostic vital). La sensibilité est dépendante du type d'atteinte étudiée. Comparée aux autres modalités, la spécificité du TEP-scan est cependant excellente.

Nous recommandons la réalisation d'un TEP-scan initial chez tous patients ayant une MEC.

10. Traitement

a. Interféron-alpha

Jusqu'en 2005, les traitements proposés étaient les corticostéroïdes, les agents cytotoxiques [39], et plus rarement l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches [40,41]. L'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques était difficile car les séries étaient limitées, les traitements donnés en association, et le recul de courte durée. Les corticoïdes ont un effet très limité, parfois intéressant sur le syndrome inflammatoire, mais les formes cortico-résistantes sont très fréquentes.

L'interféron-alpha (IFN- α) est le traitement de première intention depuis la description princeps de Braiteh et al [42,43]. L'INF- α à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine était efficace sur l'état général, l'exophtalmie, les douleurs osseuses, l'hydronéphrose bilatérale, les xanthélasmas, et parfois sur l'infiltration péri-aortique et périrénale. En revanche, cette posologie était insuffisante pour traiter l'infiltration du SNC, les exophtalmies majeures et l'atteinte cardiaque [4]. Dans ces formes, nous préconisons de ce fait des doses plus importantes (en atteignant si possible 9 millions d'unités 3 fois par semaine) avec des résultats positifs sur l'infiltration méningée, les tumeurs supra- et rétro-sellaires, l'infiltration péricardique et les pseudo-tumeurs de l'oreillette droite. Ce traitement doit être prolongé, ce qui est parfois compliqué par la survenue d'une dépression ou d'une fatigue majeure. L'efficacité de l'IFN- α sur les formes pseudo-dégénératives avec syndrome cérébelleux, est beaucoup moins nette. L'IFN- α constitue néanmoins le traitement de première intention de la MEC et doit être poursuivi longtemps quand il est efficace et bien toléré [4]. Actuellement, nous préférons le peg-IFN- α , souvent mieux toléré dans la durée que l'IFN- α , en tenant compte des équivalences de doses.

b. Inhibiteurs de BRAF

La voie RAS-RAF-MEK-ERK est une voie de signalisation cellulaire importante intervenant dans différentes tumeurs [44]. La mutation BRAFV600E a été trouvée au sein de différentes tumeurs humaines [45]. Il s'agit d'une mutation activatrice du proto-oncogène BRAF, qui entraîne l'activation de la voie RAS-ERK, indépendamment de l'activation de RAS. L'inhibition de l'activation de BRAF par le vémurafénib prolonge la survie des patients avec mélanomes métastatiques porteurs de la mutation BRAFV600E [46]. Le

vémurafénib est également efficace dans la leucémie à tricho-leucocytes avec mutation BRAFV600E [47]. En 2010, des mutations BRAFV600E ont été trouvées chez la moitié des patients atteints d'une HL [48]. Nous avons trouvé cette mutation dans 50% des MEC et 40 % des HL [49,50]. L'utilisation du vémurafénib, inhibiteur de BRAF comme traitement de la MEC avec mutation BRAFV600E est très prometteuse et a montré une diminution des fixations sur le TEP-scan et régression des différentes infiltrations sur le scanner et l'IRM dès le premier mois de traitement mais le vémurafénib n'étant pas dénué d'effets indésirables cutanés.

c. Autres traitements

En 2010, une publication a fait état de l'efficacité de l'imatinib mésylate dans les histiocytoses (2 HL, 1 MEC) [52,53].

L'antagoniste du récepteur à l'IL1 (anakinra) a une bonne efficacité sur les douleurs osseuses et la disparition du syndrome inflammatoire biologique [54].

La cladribine a été proposée pour traiter des atteintes du SNC réfractaires à l'IFN- α [39].

L'efficacité de l'infliximab a été rapportée en 2012 chez 2 patients avec atteinte cardiaque, avec une réponse qui persistait 12 à 18 mois après le début du traitement [55].

11. Pronostic de la maladie d'Erdheim-Chester (MEC)

La MEC était une maladie sévère avec un mauvais pronostic spontané [5,6]: en 2004, avant l'ère des traitements par IFN- α , 60 % des patients mouraient après une médiane de survie après diagnostic de 19,2 mois (extrêmes: 0–120 mois) [5]. Dans une série plus récente, la mortalité globale est de 26 % et

la survie à 5 ans est de 68 % [4]. Cette amélioration est probablement à mettre au bénéfice de l'IFN- α .

12. Avancées physiopathologiques

La physiopathologie de la MEC était mal élucidée jusqu'à récemment, la plupart des études ne concernant que quelques patients. Stoppacciaro et al ont montré dans une étude immuno-histochimique réalisée à partir des biopsies de 3 patients l'existence d'un réseau complexe de cytokines et de chimiokines, à l'origine du recrutement et de l'accumulation des histiocytes au sein des tissus [56]. Dagna et al ont étudié la production spontanée d'interleukine (IL)-6 et d'IL-8, et après stimulation, de tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) par des cellules mononuclées à partir des fragments biopsiques d'un seul patient [57]. L'IL-8 est une cytokine chimio attractive pour les cellules polymorphonuclées et les monocytes [58]. Il existe au cours de la MEC une augmentation dans le sérum de l'IFN- α , de l'IL-1, de l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur), de l'IL-6, de l'IL-12, et du monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1). Cette « signature cytokinique » propre à la MEC de type Th1 pourrait déboucher sur des approches thérapeutiques plus ciblées. Cette augmentation du taux sérique des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires explique le recrutement des cellules histiocytaires. L'existence de mutations BRAFV600E chez plus de 50 % des patients démontre la nature clonale de la prolifération histiocytaire.

Nous attendons aussi beaucoup de l'analyse du transcriptome (étude en cours « débutée en 2013 » sur une soixantaine de patients) pour mieux comprendre la physiopathologie de la MEC.

III. TEP

1. Qu'est-ce qu'une tomographie par émission de positons? [61]

Une tomographie par émission de positons (TEP) est un examen d'imagerie médicale. C'est une scintigraphie faite après l'injection d'un traceur faiblement radioactif, le [18F]-flurodéoxyglucose (en abrégé [18F]-FDG) dans le bras du patient par voie intraveineuse. Ce traceur est semblable au glucose (sucre): il va se fixer au niveau des tissus cancéreux pour émettre, de façon temporaire, des rayonnements que l'on peut suivre dans l'organisme du patient grâce à une caméra spéciale, une caméra TEP. L'objectif est d'exploiter un signal détectable qui prend part au processus fonctionnel d'intérêt, de sorte que le signal détecté renseigne sur la présence voire l'intensité de ce processus. En TEP, la structure moléculaire du traceur est modifiée de façon à y inclure un isotope radioactif, le marqueur. Les particules émises dans le patient par le marqueur sont détectées à l'aide d'un dispositif externe. La localisation des lieux d'émission dans chaque voxel de l'image par des algorithmes de reconstruction tomographique permet l'étude de la répartition de la molécule marquée dans le corps du patient au niveau macroscopique. Une caméra TEP est un appareil qui a l'aspect d'un scanner ou d'une IRM, mais son principe de fonctionnement est différent. Elle détecte des rayonnements qui proviennent des organes du patient et est équipée d'un système informatique capable de donner des images précises de la répartition du traceur au niveau d'une partie ou de la totalité du corps, en 3 dimensions. De plus en plus souvent, les caméras TEP sont couplées à un scanner à rayons X qui permet d'améliorer la qualité des images et de mieux visualiser les organes sur lesquels sont localisées les anomalies repérées par la scintigraphie. Les examens d'imagerie médicale (radiographie, IRM, échographie, etc.) permettent d'obtenir des informations sur l'anatomie des

organes grâce à des appareils qui utilisent des rayons X ou des ultrasons. Ces techniques donnent des renseignements qui concernent la structure des organes : leur taille, leur volume, leur localisation, voire la forme d'une éventuelle lésion. La TEP est un examen d'imagerie qui permet d'obtenir des images du fonctionnement des organes, des tissus ou des cellules, et leur activité. C'est la raison pour laquelle, on parle parfois d'examen fonctionnel. Le service dans lequel se réalise une tomographie par émission de positons est appelé service de médecine nucléaire ou, parfois, service de radio-isotopes.

2. Principe de la TEP

La réalisation d'un examen TEP repose sur 4 notions importantes: le radiotracteur, le détecteur, la reconstruction tomographique et l'analyse des images.

2.1. Radiotracteur

Le traceur doit obéir à de nombreuses contraintes [62]: il doit être spécifique de la fonction que l'on trace, c'est à dire s'accumuler le plus possible la ou cette fonction est présente et avoir moins d'affinité la ou elle ne l'est pas. Il doit également avoir une cinétique (c'est à dire une évolution au cours du temps) compatible avec la durée d'immobilisation du patient et de l'examen. S'il est un analogue d'une molécule naturellement présente dans l'organisme, le marquage ne doit pas modifier le comportement chimique que l'on cherche à étudier. Dans le cas de la TEP, le marqueur est un isotope émetteur de positons, un radio élément qui présente un surplus de protons dans le noyau et se désintègre par la voie β^+ . A l'intérieur du noyau de l'atome, un proton est converti en neutron par interaction faible. Cette désintégration aboutit à l'émission d'un positon et d'un

neutrino, avec une énergie cinétique non nulle. X représente le radio élément père, Z son nombre de protons, A son nombre de nucléons. Y est l'élément produit de la désintégration, ν_e le neutrino et β^+ la particule émise.



Dans la matière, après un faible parcours, le positon entre en collision avec un électron. Les deux antiparticules s'annihilent, ce qui produit simultanément deux photons de 511 kiloelectronVolt (keV). L'angle d'émission de ces photons forme une distribution de valeur moyenne 180° (Figure 9) et de la largeur à mi-hauteur 0.5° [63].

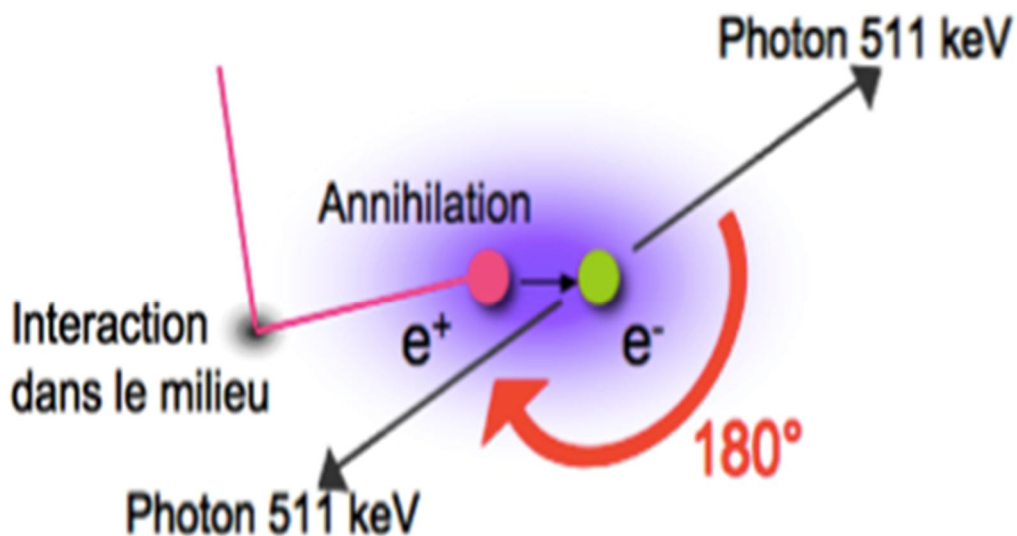


Fig.12. Annihilation du positon

Les principaux émetteurs de positons utilisés en médecine nucléaire sont l' ^{15}O (Oxygène), le ^{11}C (Carbone), le ^{13}N (Azote), le ^{18}F (Fluor), le ^{68}Ga (Gallium) et le ^{82}Rb (Rubidium). Leur demi-vie et l'énergie maximale du positon après son émission sont données dans le Tableau 1. Les émetteurs de positons peuvent être produits par bombardement de particules chargées sur une cible dans un accélérateur de particules (cyclotron) ou par des générateurs de radioisotopes. Dans ceux-ci, un radioisotope père à demi-vie longue produit, après désintégration, un radioisotope fils que l'on utilise pour le marquage. La demi-vie relativement courte des émetteurs de positons impose de limiter au maximum le délai entre la production et l'utilisation des radiotraceurs. Elle simplifie néanmoins les procédures de radioprotection car la radioactivité émanant du patient décroît assez rapidement pour être conforme aux seuils d'exposition du public quelques heures après l'examen.

Tableau 1: Propriétés des principaux isotopes utilisés en TEP

Isotope	Demi-vie (min)	Energie maximale du positon (MeV)	Production
^{11}C	20,3	0,96	cyclotron
^{13}N	9,97	1,19	cyclotron
^{15}O	2,03	1,70	cyclotron
^{18}F	109,8	0,64	cyclotron
^{68}Ga	67,8	1,89	générateur
^{82}Rb	1,26	3,15	générateur

2.2. Détection

a. Interactions des photons avec la matière

Les photons émis dans la matière interagissent principalement avec les électrons périphériques du milieu. Aux énergies considérées en TEP, les photons peuvent subir trois types d'interactions avec les électrons du milieu. Si le photon transmet toute son énergie à l'électron sous forme d'énergie cinétique, on parle d'effet photo électrique. Si une partie seulement de l'énergie du photon est transmise à l'électron, l'autre partie étant diffusée sous la forme d'un autre photon d'énergie plus faible, il s'agit d'une diffusion Compton. C'est l'interaction majoritaire des photons de 511 keV dans les tissus [64]. Les interactions par effet photo électrique et diffusion Compton créent des ionisations dans la matière. Les photons peuvent aussi diffuser dans la matière sans perte d'énergie, c'est la diffusion Rayleigh (Figure 10).

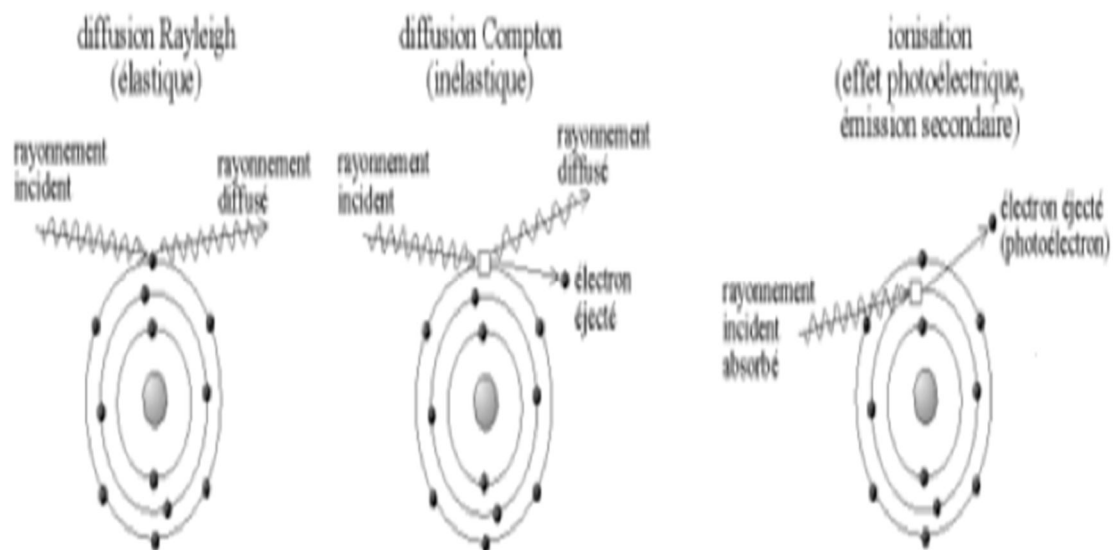


Fig.13. Interaction des rayonnements avec la matière (source: Wikipedia)

b. Système de détection

Le principe de la détection en TEP est de recueillir et d'identifier le signal venant des deux photons émis à 180° grâce à un système en coïncidence. Le détecteur est le plus souvent formé de cristaux disposés en couronne, d'environ 80 à 90 cm de diamètre. Un tomographe TEP est constitué de plusieurs dizaines de ces anneaux de détection en série et couvre un champ de vue d'environ 20 cm [65]. Ces anneaux sont constitués de cristaux scintillants suffisamment denses et épais pour arrêter majoritairement des photons de 511 keV. Les photons interagissent majoritairement par effet photo électrique dans les cristaux à scintillation ou ils créent de multiples photons d'énergie plus faible, proportionnellement à la quantité d'énergie qu'ils disposent. Ces photons sont en partie collectés par des tubes photomultiplicateurs, ou ils sont convertis en signal électrique amplifié. Pour améliorer l'efficacité de détection, la localisation et le rendement, ces cristaux sont souvent regroupés en blocs (Figure 11).

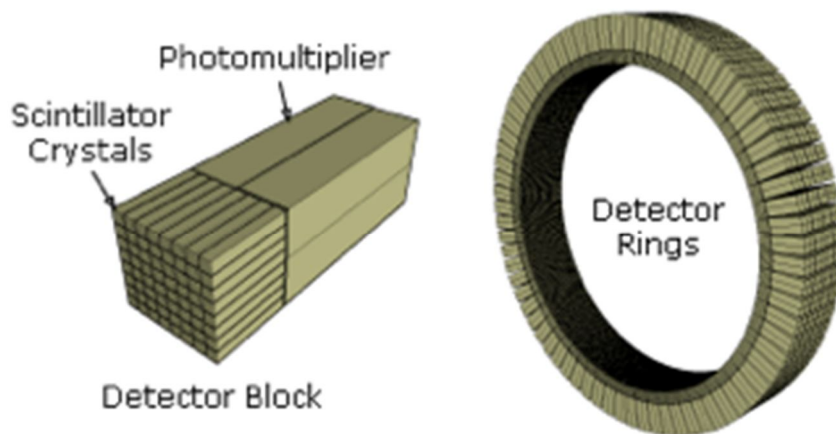


Fig.14. Blocs de détection et arrangement en anneau (source: Wikipedia)

Un circuit de positionnement détermine le lieu de l'interaction dans le réseau des cristaux. Pour la détection des coïncidences, un circuit spécifique discrimine les interactions qui ont eu lieu dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 5 à 12 nanosecondes sur les machines les plus récentes. La ligne qui relie les points où les deux photons ont été détectés est appelée ligne de réponse. Les cristaux utilisés par les trois principaux constructeurs sont le germanate de Bismuth (BGO), l'oxyorthosilicate de Gadolinium (GSO) et l'oxyorthosilicate de Lutetium (LSO). Ils diffèrent notamment par la densité, le temps de réponse, le nombre moyen de photons lumineux créés par photon de 511 keV, le coefficient d'atténuation et la part d'interaction photoélectrique et Compton à 511 keV (Tableau 2).

Tableau 2: Propriétés physiques des principaux cristaux utilisés en TEP.

Cristal	Masse Volumique (g/cm^3)	Nombre de photons/photon de 511 keV	Temps de réponse (ns)	Coefficient d'atténuation à 511 keV (cm^{-1})	Rapport Interaction Photoélectrique/ Diffusion Compton
BGO	7,13	4200	300	0,96	0,78
LSO	7,40	13000	47	0,88	0,52
GSO	6,71	4600	56	0,70	0,35

Des systèmes TEP spécifiques, appelés temps de vol, exploitent l'information temporelle de la détection des deux photons pour contraindre la localisation de l'annihilation lors de la reconstruction. En effet, si l'émission des photons d'annihilation a lieu à égale distance des deux cristaux qui détectent la

coïncidence, les deux photons d'annihilation vont être détectés simultanément. Par contre, si l'annihilation est plus proche d'un des détecteurs, les deux photons vont être détectés avec un faible décalage dans le temps. Ce décalage temporel peut être utilisé pour apporter une information supplémentaire lors de la reconstruction et contribuer à mieux localiser le lieu d'émission.

c. Evènements détectés

Le système de détection en coïncidence recueille le signal de deux photons émis à la suite de l'annihilation d'un positon (coïncidence vraie) mais aussi des signaux de photons qui ne proviennent pas du même positon (coïncidence fortuite). Des coïncidences peuvent être aussi enregistrées lorsque l'un des deux ou les deux photons ont subi une ou plusieurs diffusions dans le milieu avant d'atteindre le détecteur (coïncidence diffusée) (Figure 12). Cette diffusion peut avoir lieu dans le patient ou dans le système de détection.

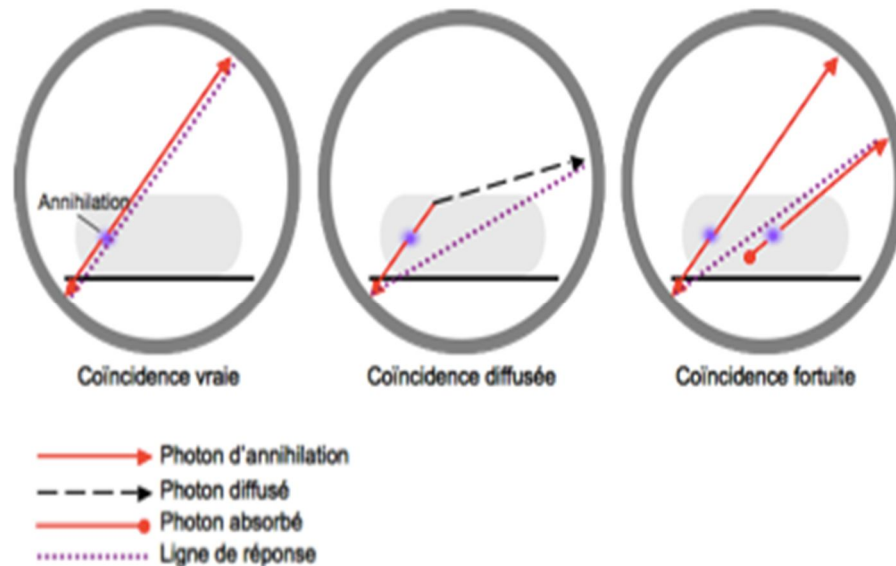


Fig.15. Coïncidence vraie, diffusée et fortuite

d. Modes d'acquisition bi et tri-dimensionnels

L'acquisition des images TEP est réalisée en mode bidimensionnel (2D) ou tridimensionnel (3D). En mode 2D, des septa en tungstène placés entre les anneaux de détection assurent une collimation dans la direction axiale. Les septa réduisent l'angle des coïncidences acceptées, ce qui diminue la part du rayonnement diffusé dans les coïncidences détectées (Figure 13).

En mode 3D, l'absence de collimation augmente le nombre de coïncidences détectées mais introduit un écart de sensibilité entre le centre et les bords du champ de vue. En effet, étant donné la géométrie de détection, deux photons émis à 180° au centre du champ de vue auront une plus grande probabilité d'être détectés que des photons émis au bord du champ de vue. Le nombre de coïncidences détectées est donc plus élevé au centre du champ de vue. Cet effet est partiellement compensé par un chevauchement des champs de vue mesurés lors de l'acquisition. De plus, en raison de l'absence de septa, le nombre de coïncidences diffusées est sensiblement plus élevé en mode 3D.

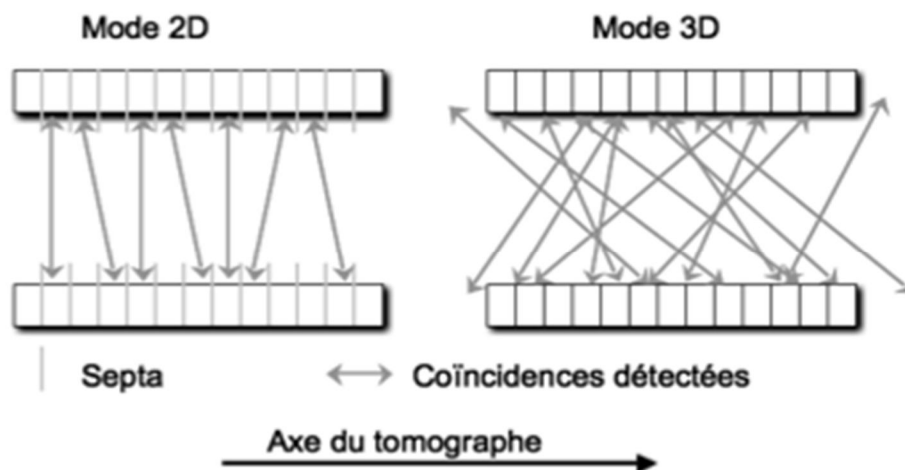


Fig.16. Modes de détection 2D et 3D

2.3. Reconstruction

a. Organisation des signaux détectés

Pendant l'acquisition, les signaux détectés sont stockés dans des tableaux en deux dimensions, les sinogrammes. Un sinogramme décrit les projections d'un objet en fonction de leur incidence. La figure 14 représente le principe du sinogramme sur un objet simple avec un échantillonnage grossier. Les projections de l'objet sont réalisées pour chaque angle considéré et sont représentées ici en niveau de gris sur le sinogramme.

Chaque ligne du sinogramme représente ainsi le nombre d'événements détectés de toutes les lignes de réponse parallèles formant un même angle par rapport à l'axe du tomographe entre 0 et 180°. Ce mode de stockage présente l'avantage d'être compact : les événements sont regroupés angle par angle.

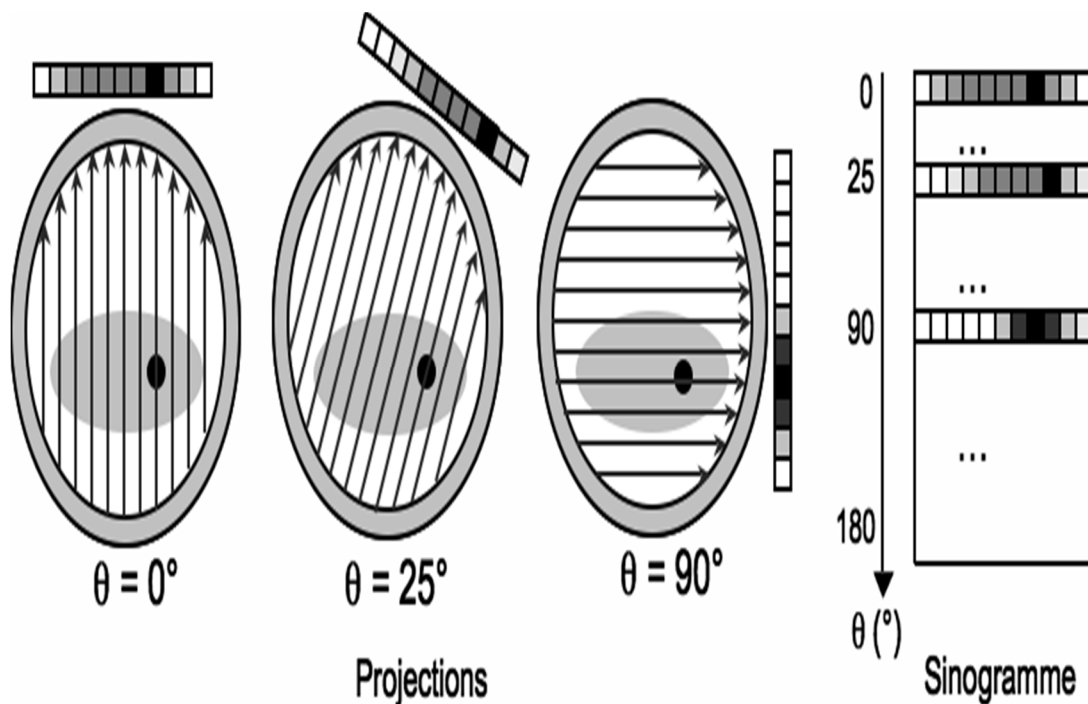


Fig.17. Principe du sinogramme

En mode 2D, les sinogrammes peuvent être générés à partir des événements détectés dans un même anneau de détection plans et sont appelés dans ce cas sinogrammes "droits". Ils peuvent également être générés à partir des événements qui ont eu lieu entre des détecteurs situés dans les anneaux de détections adjacents et sont alors appelés sinogrammes "croisés". En mode 3D, on distingue les sinogrammes "droits" et "croisés" mais également les sinogrammes "obliques" qui peuvent correspondre à toutes les combinaisons de couples de détecteurs (Figure 15).

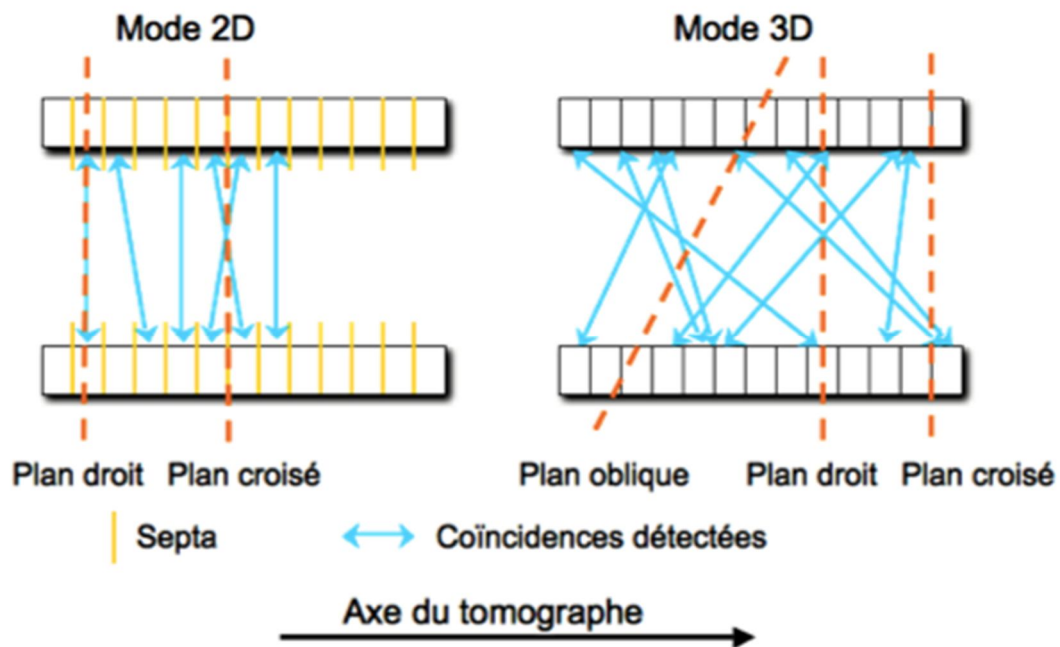


Fig.18. Plans droits, croisés et obliques pour les sinogrammes

Les événements détectés peuvent aussi être enregistrés de façon séquentielle avec les coordonnées des lignes de réponse (mode liste). Ce mode de stockage présente l'avantage de conserver l'information de localisation des

événements détectés très précisément ainsi que leur instant de détection voire leur énergie, contrairement au mode sinogramme. Ce mode de stockage est notamment utilisé quand on souhaite utiliser l'information temporelle de l'événement détecté, par exemple quand on souhaite synchroniser l'examen TEP à la respiration.

b. Reconstruction des données acquises en 2D et en 3D

Quand les données sont acquises en mode 2D, l'angle des lignes de réponse par rapport à l'axe du tomographe est très faible : les lignes de réponse sont affectées à un plan de coupe qui correspond au plan de l'anneau de détection (plan "droit") ou au plan situé entre deux anneaux de détection adjacents (plan "croisé"). Pour chaque plan, l'algorithme de reconstruction génère les images avec un projecteur en deux dimensions. Les images sont donc reconstruites coupe par coupe indépendamment.

En mode 3D, l'angle des lignes de réponse considérées est beaucoup plus grand et la reconstruction plus complexe. Une première stratégie, le rééchantillonnage (rebinning) consiste à réorganiser les données 3D en affectant les lignes de réponse obliques à un plan de coupe droit ou croisé avant de procéder à une reconstruction 2D. La méthode de rebinning la plus efficace réaffecte les événements détectés sur des plans obliques à des plans droits ou croisés dans l'espace de Fourier [66]. Une seconde stratégie de reconstruction 3D consiste à utiliser un projecteur en trois dimensions qui modélise toute la géométrie du tomographe. Cette approche nécessite des ressources de calcul beaucoup plus importantes que la reconstruction 2D. Des précisions sur les méthodes de reconstruction en TEP peuvent être trouvées dans l'article [67].

2.4. Analyse des images

Les images TEP permettent idéalement de connaître l'intensité de processus biologiques. Pour cela, on doit d'abord obtenir des images dont l'intensité correspond à la quantité d'activité par voxel dans le patient au moment de l'examen (en kBq/mL). La seconde étape est d'établir le lien entre la quantité de traceur et le processus biologique d'intérêt.

Or, la relation entre la quantité de traceur présente dans un tissu et l'intensité d'un processus biologique est complexe et implique de nombreux paramètres. Des modèles biologiques basés sur une approche compartimentale ont été développés. Ils décrivent les variations temporelles des concentrations des traceurs et de leurs produits dans plusieurs structures fonctionnelles, par exemple dans le sang et le tissu d'intérêt. Ces modèles relient ainsi la quantité de traceur mesurée sur l'image à un ou plusieurs paramètres physiologiques d'intérêt: le taux de métabolisme du glucose des cellules cancéreuses en mg/100g/min, ou la densité de récepteurs dans une région du cerveau par exemple. L'image de la répartition du traceur permet alors d'extraire des indices caractérisant le processus physiologique tracé, d'observer l'accumulation de traceur dans certains organes et fournit une information clinique fonctionnelle.

3. Performances diagnostiques de la TEP

On caractérise souvent les performances d'un test diagnostique ou les performances de détection d'un signal sur des images par les notions de sensibilité et de spécificité. Cette approche repose sur une vision binaire du problème de diagnostic: les sujets sont sains ou malades et la maladie est détectée ou ne l'est pas. Pour les sujets malades, on note vrais positifs (VP) les sujets dont la maladie est détectée par le test et faux négatifs (FN) les sujets dont

la maladie n'est pas détectée. Pour les sujets non malades, on note vrais négatifs (VN) ceux pour lesquels aucune maladie n'est détectée et faux positifs (FP) ceux pour lesquels le test détecte une maladie. La sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat positif si la maladie est présente et est égale au rapport du nombre de vrais positifs sur le nombre de sujets malades de l'échantillon. La spécificité est la capacité d'un test à donner un résultat négatif quand la maladie est absente et est égale au rapport du nombre de vrais négatifs sur le nombre de sujets sains.

$$\textit{Sensibilité} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\textit{Spécificité} = \frac{VN}{VN + FP}$$

Cette approche du problème est adoptée quand on a un moyen de connaître la vérité, c'est-à-dire si le sujet est vraiment malade ou non. En pratique clinique, un test est choisi pour un patient selon ses performances en termes de valeurs prédictives positive ou négative. La valeur prédictive positive est la probabilité que le sujet soit atteint de la maladie si le test est positif. La valeur prédictive négative est la probabilité que le sujet ne soit pas atteint de la maladie si le test est négatif. Ces définitions sont données pour les valeurs prédictives positive ou négative relative à l'échantillon. Pour généraliser ces grandeurs à l'ensemble de la population, on fait intervenir la prévalence, c'est-à-dire le taux de patients atteints dans la population générale.

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

4. Déroulement de l'examen TEP [61]

Avant de réaliser une TEP, le patient ne doit pas avoir mangé depuis au moins six heures avant l'injection du [^{18}F]-FDG. Pendant cette période, il peut boire de l'eau ou des boissons non sucrées (thé ou café non sucré).

Le diabète entraînant une augmentation de la concentration du glucose sanguin, il peut modifier les résultats de la TEP. Cette maladie n'est pas une contre-indication systématique à cet examen, mais il est important de la signaler au médecin. Pour vérifier la glycémie, une analyse sur une goutte de sang est systématiquement effectuée à chaque patient, atteint ou non de diabète, avant d'injecter le produit nécessaire à l'examen.

Si le patient prend des médicaments, ces derniers doivent être pris au plus tard six heures avant la réalisation de l'examen ou après l'examen.

L'examen se déroule en deux temps.

À son arrivée, le patient est installé sur un lit et doit se reposer. Le médecin ou un technicien spécialement formé injecte dans une veine du bras ou dans une

perfusion mise au préalable, une dose de [^{18}F]-FDG diluée dans une solution salée. Le patient reste au repos une heure au moins. Ce temps permet au produit de bien se répartir dans l'organisme et d'être capté par les tissus cancéreux. Avant de s'installer sur le lit d'examen de la machine TEP, le patient se rend aux toilettes.

Le patient doit ensuite se détendre au maximum. Il est installé au calme avec, si possible, une lumière douce. À partir de l'injection du [^{18}F]-FDG, toutes les activités qui peuvent stimuler les muscles sont à éviter. Il est ainsi déconseillé de lire, de parler ou de mâcher un chewing-gum car ces activités font travailler les muscles et donc augmentent leur consommation de glucose, ce qui risque de modifier les résultats de l'examen.

Lors de l'examen, le patient est allongé sur un lit qui se déplace à l'intérieur d'un anneau détecteur. Seule une partie du corps se trouve à l'intérieur de l'appareil. De ce fait, la claustrophobie ressentie par certains patients est nettement atténuée. Cette machine est silencieuse, contrairement à une IRM.

L'enregistrement des images dure de 20 à 40 minutes selon les machines et l'indication de la TEP.

Au total, le patient doit prévoir de rester dans le service environ 3 à 4 heures pour l'ensemble de la procédure.

Une tomographie par émission de positons au [^{18}F]-FDG ne provoque ni allergies, ni nausées, ni endormissement. Le patient peut conduire son véhicule et rentrer seul après l'examen, sauf s'il a eu une prémédication pour se détendre. Une collation est conseillée après l'examen pour rompre le jeûne observé durant la préparation.

Un premier contrôle des images est effectué par l'équipe médicale et paramédicale. C'est pourquoi, il est demandé au patient d'attendre quelques minutes. Le compte rendu de l'examen peut nécessiter un délai de plusieurs heures voire parfois d'un jour ou deux en cas de situation complexe. En fonction de cette lecture, un complément d'examen peut être demandé.

Les résultats de l'examen sont transmis au médecin prescripteur qui les explique, lors d'une consultation, au patient.

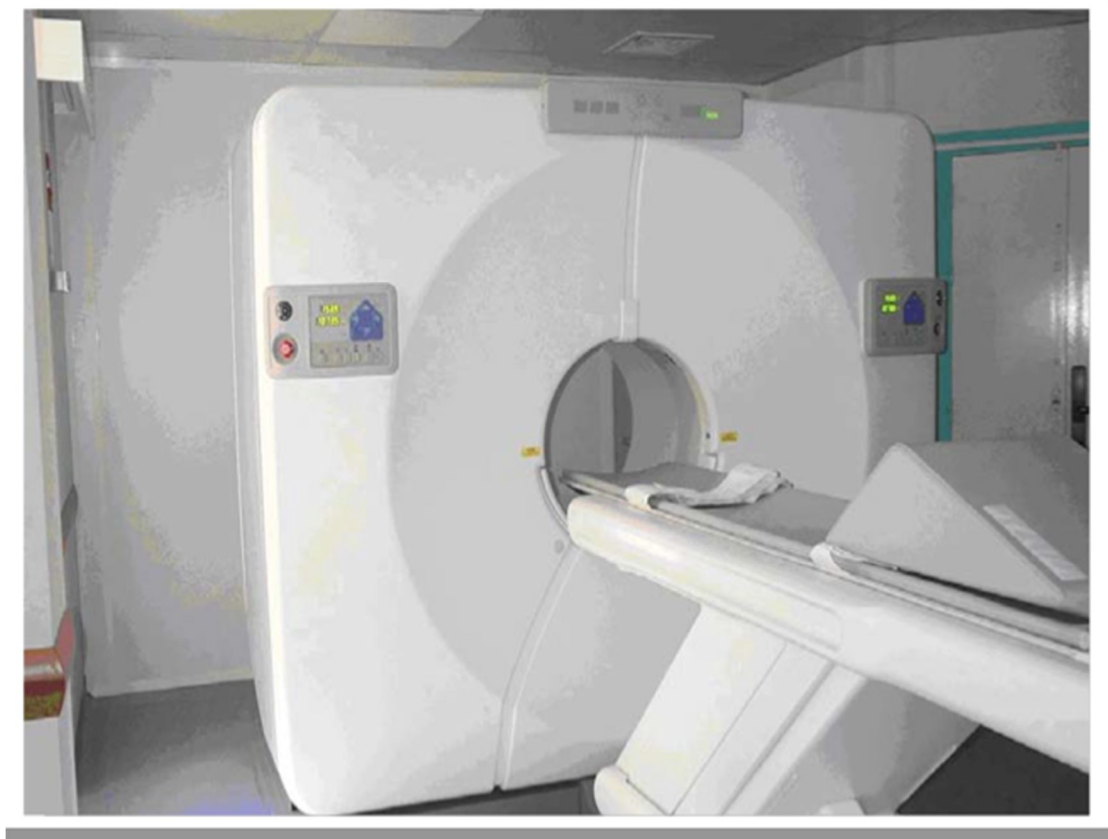


Fig.19. Tomographie par émission de positons (TEP)

5. Effets secondaires d'une TEP [61]

Une TEP n'est pas un examen douloureux et aucun effet secondaire n'a été rapporté à ce jour. L'irradiation reçue au cours de l'examen est faible; elle est équivalente à celle reçue au cours d'une scintigraphie ou lors d'un scanner.

Cependant, en raison de la radioactivité du produit injecté, les femmes doivent informer le médecin en cas de retard de règles, d'une éventuelle grossesse ou d'un allaitement. Le médecin prend alors la décision, en fonction de la situation de la patiente, de réaliser ou de reporter l'examen.

Les femmes qui allaitent doivent temporairement cesser de nourrir leur bébé au sein après l'injection du [^{18}F]-FDG. Cette précaution est nécessaire afin d'éviter que la radioactivité du produit injecté ne se retrouve dans le lait et soit transmise à l'enfant. Elles peuvent tirer leur lait avant que le produit soit injecté : le lait sera conservé au frais pour être utilisé ultérieurement. Pendant cette interruption, un lait de remplacement adapté à l'âge de l'enfant peut être donné au bébé. L'allaitement peut être repris dès le lendemain de l'examen.

Il faut compter environ douze heures pour que la quasi totalité du produit radioactif ait disparu. Pendant cette période, le contact étroit avec les jeunes enfants est à éviter, même si celui-ci ne comporte pas un risque significatif pour l'enfant. Cela permet d'éviter une exposition inutile aux rayons.

IV. FDG

1. Quel est le rôle du [18F]-FDG? [61]

Le [18F]-FDG est un sucre semblable au glucose rendu radioactif. C'est la radioactivité de ce fluor particulier rajouté au glucose qui permet sa détection par la caméra TEP. Pour vivre, fonctionner et se reproduire, les cellules ont besoin d'énergie sous forme de glucose, sucre assimilable par l'organisme. Cette source énergétique est essentielle aux nombreuses cellules de l'organisme et elle se trouve naturellement dans le sang. Plus l'activité des cellules est importante, plus leur consommation de glucose augmente. Les cellules cancéreuses se multiplient sans cesse. Ces nombreuses multiplications nécessitent beaucoup d'énergie. Elles ont donc une consommation anormalement élevée de glucose par rapport aux cellules normales. C'est grâce à cette consommation excessive de glucose que l'on peut repérer le tissu cancéreux avec la caméra TEP. Le ^{18}F -fluoro-2-désoxy-D-glucose est un analogue du 2-désoxyglucose utilisé pour l'exploration du métabolisme glucidique. Il entre dans les cellules par les transporteurs du glucose (GLUT1), et est ensuite phosphorylé en FDG-6-phosphate par la première enzyme de la chaîne glycolytique, l'hexokinase (Rigo et al, 1996). Du fait de l'altération sur le deuxième carbone, la deuxième enzyme (la glucose-6-phosphate isomérase) ne peut agir sur le FDG-6-phosphate. Le [18F]-FDG se comporte comme le glucose, mais contrairement à celui-ci, il n'est pas une source d'énergie utilisable par la cellule cancéreuse. Il s'accumule alors dans la cellule qui devient radioactive. En devenant radioactive, elle émet des rayonnements qui peuvent être détectés par la caméra TEP. Le tissu cancéreux est ainsi repéré grâce à l'accumulation du produit radioactif sous la forme d'une image d'hyperfixation. Cependant certaines maladies non cancéreuses (maladies infectieuses comme la tuberculose, la maladie

d'ERDHEIM-CHESTER ... par exemple) peuvent être parfois responsables d'une accumulation du [18F]-FDG, à l'origine d'une image d'hyperfixation qui ne correspond pas à du tissu cancéreux. En cas de doute, un prélèvement par biopsie est nécessaire pour connaître la nature de cette hyperfixation. Toutes les informations recueillies par la caméra TEP reposent sur la radioactivité repérée dans les tissus après que le [18F]-FDG a été injecté au patient. Le système informatique relié à la caméra TEP produit des coupes et des images en trois dimensions, des endroits du corps où le [18F]-FDG s'est accumulé. Ce sont ces images qui aident à localiser les hyperfixations, en particulier grâce à la fusion avec les images du scanner.

2. Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération [68]

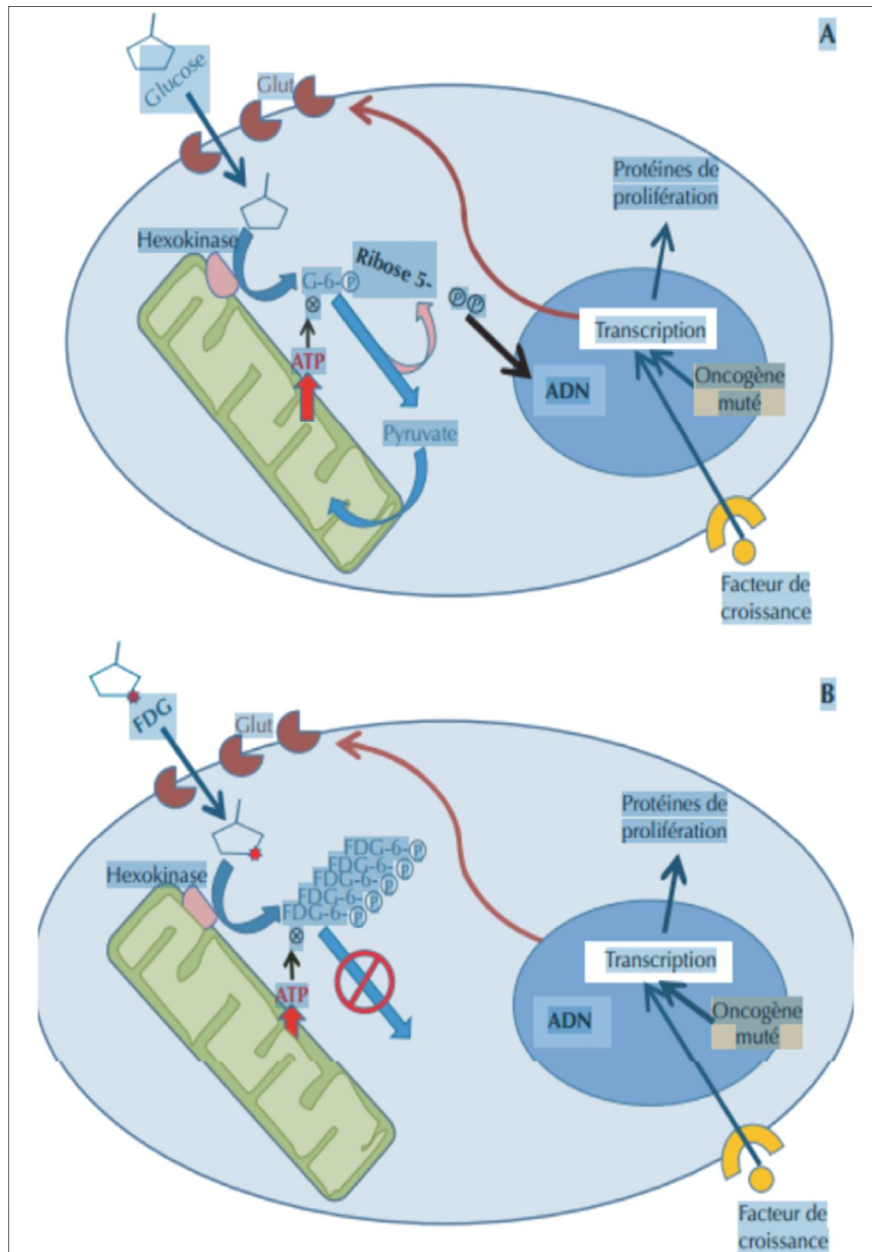


Fig.20. Métabolisme du glucose et du FDG dans les cellules en prolifération.

A) Dans les cellules en division, deux types de modification permettent l'augmentation de la glycolyse aérobie (indépendamment de toute hypoxie). Des modifications enzymatiques, portant essentiellement sur l'hexokinase et la phosphofructokinase, permettent l'échappement aux rétrocontrôles négatifs de la glycolyse (en particulier par l'ATP) ; parallèlement, la mise en cycle initie très tôt la transcription du gène et la synthèse des transporteurs GLUT 1 du glucose, permettant une diffusion facilitée accrue du glucose dans la cellule. L'augmentation de la glycolyse permet, en activant la voie des pentoses phosphates à contre-courant, la synthèse de précurseurs des nucléotides (ribose-5-pyrophosphate) nécessaires à la duplication de l'ADN. Ces phénomènes ont lieu soit en réponse à un signal physiologique de prolifération (facteur de croissance), ils sont alors parfaitement synchronisés et limités dans le temps, soit dans le cadre de la transformation néoplasique (mutation d'un oncogène) auquel cas ils perdurent de façon dérégulée et dissociée. Le transport membranaire et la consommation de glucose sont en règle générale très augmentés dans les cellules tumorales, conduisant parfois à un excès de pyruvate, qui, dépassant les besoins des mitochondries, donne du lactate et une acidose cellulaire, constatation initiale de Warburg dans les années 1930 ;

B) le FDG ou fluorodésoxyglucose, reconnu comme le glucose par les transporteurs membranaires (majoritairement, dans les tumeurs, les GLUT1), entre dans les cellules par diffusion facilitée. Il est phosphorylé comme le glucose, pour donner du FDG-6-phosphate ; de ce fait la molécule n'est plus reconnue par les transporteurs et ne peut donc pas ressortir (sauf lorsqu'une activité phosphatase déphosphoryle la molécule, comme dans les cellules hépatiques). Mais la similitude avec le glucose s'arrête là, car le remplacement du radical hydroxyle par un atome de fluor sur le deuxième carbone ne permet

pas les étapes ultérieures de la glycolyse. De ce fait le FDG, qui n'est donc pas un véritable traceur du glucose, s'accumule dans les cellules, en première approximation au prorata de la consommation de glucose ; en fait, selon les cas, l'accumulation de FDG reflétera plutôt les modifications enzymatiques (avec un déterminisme complexe, puisque l'activité hexokinase dépend aussi du métabolisme énergétique de la cellule), ou la surexpression des transporteurs GLUT 1, beaucoup plus dépendante du cycle cellulaire et de la prolifération. La fixation de FDG a donc une signification intriquant la viabilité tumorale et l'index de prolifération, ce qui explique la nécessité de critères d'interprétation bien validés, en particulier pour apprécier la réponse aux traitements.

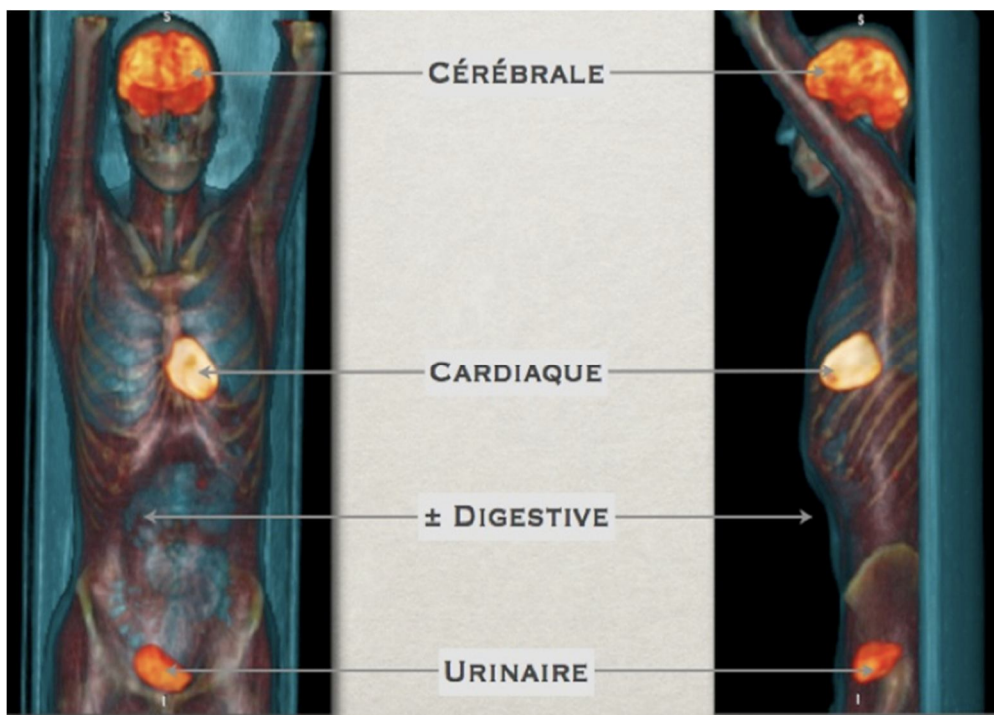


Fig.21. Fixation physiologique du FDG

3. Intérêt du 18F-FDG TEP scan au cours de la maladie d'Erdheim-Chester. [69]

Le FDG est utilisé en dehors de la cancérologie dans: la neurologie, cardiologie, pathologie inflammatoire, infectieuse et en médecine interne.

La maladie d'Erdheim-Chester (MEC) est une histiocytose non langerhansienne rare. Quelques cas cliniques ont souligné l'intérêt potentiel du TEP scan (TEP) au cours de cette pathologie. Nous rapportons la plus grande série mono-centrique de TEP réalisée chez des patients atteints de MEC.

Dans une étude rétrospective monocentrique analysant les données de 42 TEP scan réalisés chez 25 patients ayant une MEC, entre septembre 2005 et février 2008. L'analyse des données de la TEP a été confié à deux médecins nucléaires, en insu des données cliniques.

L'analyse de ces 42 TEP réalisés chez 25 patients (18 hommes et sept femmes) d'âge médian 58,36 ans (19–73 ans) a montré une atteinte osseuse avec une fixation du 18F-FDG sur les os long chez 13 des 25 patients (52,0 %). La fixation du 18F-FDG était mise en évidence aux membres supérieurs chez 61 % d'entre eux et siégeait aux membres inférieurs dans 96 % des cas.

Une fixation sinusienne chez six des 25 patients (24 %).

Une atteinte cardio-vasculaire avec fixation vasculaire pathologique mise en évidence chez 14 des 25 patients (56%).

Le nombre moyen de territoires vasculaires fixant (cœur exclu) était de $1,35 \pm 0,36$. Les fixations vasculaires concernaient les carotides (8 % des patients), le Tronc Artériel Brachio Céphalique (4 %), les artères sous-clavières (12 %), l'aorte ascendante (32 %), la crosse aortique (40 %), l'aorte descendante (16 %), l'aorte abdo- minale (20 %), les artères iliaques (8 %) et les artères

fémorales (4 %). Un seul des neuf patients ayant bénéficié de TEP itératifs présentait une fixation vasculaire initiale; cette dernière régressait avec le traitement par interféron alpha. La présence d'une fixation cardiaque était retrouvée chez quatre patients (16 %) et correspondait à des pseudotumeurs de l'oreillette droite.

Une atteinte neurologique avec fixation du SNC était notée chez la totalité des six patients (24 %) ayant une atteinte neurologique connue à l'imagerie conventionnelle.

Une atteinte pleuropulmonaire: une fixation pleuropulmonaire était présente chez cinq des 25 patients (20 %) avec atteinte pleurale ($n = 3$) et pulmonaire ($n = 3$).

Une atteinte hypophysaire: une fixation hypophysaire était notée chez deux des 25 patients (8 %).

Une atteinte orbitaire: une fixation orbitaire était présente chez trois des 25 patients (12 %); ces trois patients avaient tous une exophtalmie à l'examen clinique.

Il est intéressant de signaler l'absence de fixation sur la fibrose rétropéritonéale et périrénale à l'exception d'un patient, ainsi que la présence d'une atteinte pleuropulmonaire bilatérale spécifique non fixante chez un patient.

Cette étude confirme l'intérêt de la TEP corps entier pour l'évaluation globale des patients ayant une MEC. La TEP permet de mettre en évidence les principales atteintes viscérales spécifiques, incluant notamment celles qui engagent le pronostic vital (SNC et cardiovasculaire). De même que la TEP est l'examen de premier choix pour évaluer la réponse thérapeutique.

V. Illustrations isotopiques

1. Illustration par la scintigraphie osseuse à propos de deux cas :

a. Historique [70]

Les études scintigraphiques semblent un apport intéressant : MARTIN et COLL 1982, montrent la correspondance entre l'activité des sites à la scintigraphie au Gadolinium 67 et l'augmentation de l'activité osseuse.

MOLNAR et COLL 1988, s'intéressent à la scintigraphie au Tc 99m et l'Indium 111 chlorure dans la Maladie d'Erdheim-Chester.

La scintigraphie au Tc 99m montre l'activité et la distribution du système réticulo-endothélial, notamment dans la moelle osseuse localisée sur le squelette axial et appendiculaire proximal chez l'adulte.

Or, dans la Maladie d'Erdheim-Chester, l'hyperfixation est diffuse, prédominante dans les régions métaphyso-diaphysaires fémorales distales et tibiales proximales.

La scintigraphie à l'Indium 111 chlorure, utilisée pour la première fois dans la Maladie d'Erdheim-Chester, étudie les processus inflammatoires et néoplasiques : elle aurait un intérêt diagnostique en montrant les sites les plus actifs afin de réaliser des biopsies ciblées.

b. Premier cas clinique [71]

⇒ Identité

Madame B.A de 42 ans, mariée et mère de 5 enfants, femme au foyer.

⇒ Antécédents

- ◆ Dans les antécédents personnels de la patiente on note :
 - Une tuberculose pulmonaire traitée pendant 6 mois en 1997.
 - Une tuberculose ostéo-articulaire traitée pendant 8 mois en 2001.

- Gestation : 7 parités : 5 enfants vivants, deux fausses couches.
- ✦ Dans les antécédents familiaux on note :
 - Une sœur suivie pour rhumatisme inflammatoire chronique.

⇒ **Histoire de la maladie**

Le début de la symptomatologie remonte à l'année 2000 par des gonalgies gauches d'allure mixte avec un épanchement au niveau de l'extrémité inférieure de la cuisse gauche, ce qui a motivé la patiente à consulter un médecin en septembre 2001 à Kénitra où elle a bénéficié d'un bilan biologique et radiologique qui a montré :

- ✦ Biologie
 - La vitesse de sédimentation est à 71 mm la première heure
 - Une hyper leucocytose : 17. 800 éléments/mm³
 - Polynucléaires neutrophiles 12. 994 éléments/mm³
 - Le dosage des anticorps antinucléaires est négatif < 1/ 80
 - Le dosage des anticorps anti DNA natif est négatif signe <1 /10
 - Le facteur rhumatoïde est négatif : Waler rose < 6; Latex < 20
 - La recherche de BK dans les crachats 3 jours de suite et négative.
 - (examen direct : négatif. Culture : négative)
- ✦ Radiologie
 - La radiographie pulmonaire montre un syndrome broncho-alvéolaire,
 - La radiographie du fémur et du genou gauche montre :

Des remaniements ostéolytiques médullaire en trame avec amincissement de la corticale associé à une infiltration des parties molles. Ces anomalies sont

visibles au niveau du tiers inférieur du fémur et de l'extrémité supérieure du tibia.

L'interligne fémoro-tibiale est respectée. Une petite lacune médullaire du tiers moyen du fémur et une ostécondensation pertrochantérienne.

- L'échographie du genou a montré :

Une infiltration des parties molles de la cuisse inférieure avec collection liquidienne de faible abondance entourant l'os fémoral (bords) dont la corticale semble rompue en regard. L'articulation renferme un épanchement minime.

⇒ **En décembre 2001**

La patiente a bénéficié d'un drainage chirurgical de l'abcès de l'extrémité supérieure du tibia. L'étude anatomopathologique du fragment osseux a mis en évidence un granulome épithélioïde giganto-cellulaire avec nécrose caséuse.

La patiente a été mise sous anti bacillaire durant huit mois. L'évolution a été marquée par l'apparition de douleurs osseuses au niveau des deux jambes et de la cuisse droite, des paresthésies au niveau des mains et des pieds (secondaire à l'isoniazide) et un épisode de colique néphrétique droite.

⇒ **Le 11 septembre 2002**

La patiente a été hospitalisée dans le service de médecine interne B2 de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat après réapparition de sa symptomatologie.

⇒ **Clinique**

L'examen locomoteur révèle :

- ✦ Une douleur à la palpation des extrémités inférieures du fémur et supérieures du tibia à droite.
- ✦ Un choc rotulien à gauche.
- ✦ Une douleur à la palpation du tiers inférieur des deux jambes.
- ✦ Une douleur à la mobilisation des deux articulations sous-taliennes
- ✦ Une douleur à la mobilisation du medio pied gauche.
 - ✓ L'examen neurologique montre une diminution de la sensibilité superficielle des pieds.
 - ✓ L'examen pleuro-pulmonaire montre une diminution des vibrations vocales au niveau de l'apex pulmonaire gauche.
 - ✓ L'examen cardiovasculaire est sans particularité, la tension artérielle est de 120 sur 60 mm Hg, le pouls est à 90 battements par minute. L'échocardiographie montre une insuffisance mitrale minime et un trouble de relaxation au foyer mitral.
 - ✓ L'examen de l'abdomen est souple, indolore, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie.
 - ✓ L'examen général : il n'existe pas d'altération de l'état général, la patiente pèse 54 kg pour 1,59m ; la température est à 37 °C.

⇒ **Biologie**

- ✓ Vitesse de sédimentation à 90 mm
- ✓ L'hémogramme est normal, il n'y a pas d'hyper leucocytose. Globules blancs à 10.000 éléments/mm³. Polynucléaires neutrophiles à 6700 éléments/mm³.
- ✓ Bilan de coagulation ne révèle aucune anomalie.
- ✓ Le bilan hépatique montre des phosphatases alcalines augmentées : 456 µI/l, Gamma GT : normale, sans cytolyse.

- ✓ Le bilan phosphocalcique est normal, le dosage de parathormone est normal.
- ✓ Le bilan lipidique montre un taux de cholestérol normal 1,64 g/l ; HDL, légèrement diminué : HDL : 0,36 g/l ; LDL ; 1,16 g/l ; Les triglycérides sont légèrement diminués °,58 g/l.
- ✓ La fonction rénale est normale.
- ✓ L'électrophorèse des protéines plasmatiques révèle une hypoalbuminémie à 24, 1 g/l, une hypergammaglobuline à 15g/l. Une fraction α_2 légèrement augmentée à 7,1 g/l. Les fractions α_1 et β sont normales.
- ✓ L'immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques montre une fraction IgG augmentée à 29,25 g/l, une fraction Ig M augmentée à 2,89 g/l. Des IgE totales augmentées à 145 μ /ml. La fraction Ig A normale à 2,42 g/l
- ✓ L'examen cytobactériologique des urines est stérile, sans hématurie, ni leucocyturie.

⇒ **Radiologie :**

- ✓ Les radiographies standard et la tomodensitométrie des genoux : montrent une atteinte fémorotibiale et péronière bilatérale et symétrique avec respect de l'interligne articulaire :
- ◆ Lésions mixtes métaphyso-diaphysaire lytiques et condensantes, à prédominance lytique.
- ◆ Lésion à prédominance condensante épiphysaire.
- ✓ La radiographie des chevilles : montre des lésions lytiques et condensantes à prédominance condensante métaphyso-diaphysaire

épargnant l'épiphyse de l'extrémité inférieure du tibia de façon bilatérale et symétrique.

- ✓ La radiographie des épaules montre un aspect multi-lacunaire à contours mal limités des extrémités supérieures de l'humérus prédominant à gauche.
- ✓ La radiographie des deux coudes trouve les mêmes aspects au niveau de la face inférieure de l'humérus et des extrémités supérieures des radius et cubitus.
- ✓ La radiographie du rachis lombaire montre une anomalie de la charnière lombo-sacrée avec sacralisation de L5.
- ✓ La radiographie de crâne est normale.
- ✓ La radiographie pulmonaire montre des opacités réticulo-nodulaires bilatérales.
- ✓ L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un syndrome restrictif avec capacité vitale à 66,6 % de la valeur théorique, et le VEMS à 84,98%.
- ✓ La Tomodensitométrie thoracique montre :
 - ✦ Un épaississement siscural et péri-broncho-vasculaire.
 - ✦ La présence d'une petite atélectasie segmentaire au niveau du lobe inférieur droit.
 - ✦ La présence des micronodules avec un aspect en verre dépoli et des images en rayon de miel au niveau des deux champs pulmonaires évoquant une fibrose pulmonaire débutante associée à des lésions pulmonaires séquellaires.

- ✓ La Tomodensitométrie abdominale montre des images kystiques simples à développement endo et exo-rénale gauche. Il n'a pas montré de signes en faveur de la fibrose rétropéritonéale.
- ✓ L'IRM révèle les hypo-signaux en T1 métaphyso-diaphysaires avec discrète extension épiphysaire fémoro-tibiales bilatérales et symétrique et des hypo et hyper signaux en T2.
- ✓ La bronchoscopie avec une biopsie transbronchique et le lavage bronchoalvéolaire n'ont pas pu malheureusement être pratiqués.
- ✓ La scintigraphie osseuse (Fig 18): réaliser au HMDP-^{99m} Tc met en évidence:
 - ✦ Une hyperfixation modérée mais nette et symétrique au niveau des articulations des deux épaules, des deux coudes et des deux poignets.
 - ✦ Une hyperfixation plus intense et aussi symétrique au niveau des deux genoux et des deux chevilles. Les articulations des hanches sont respectées.

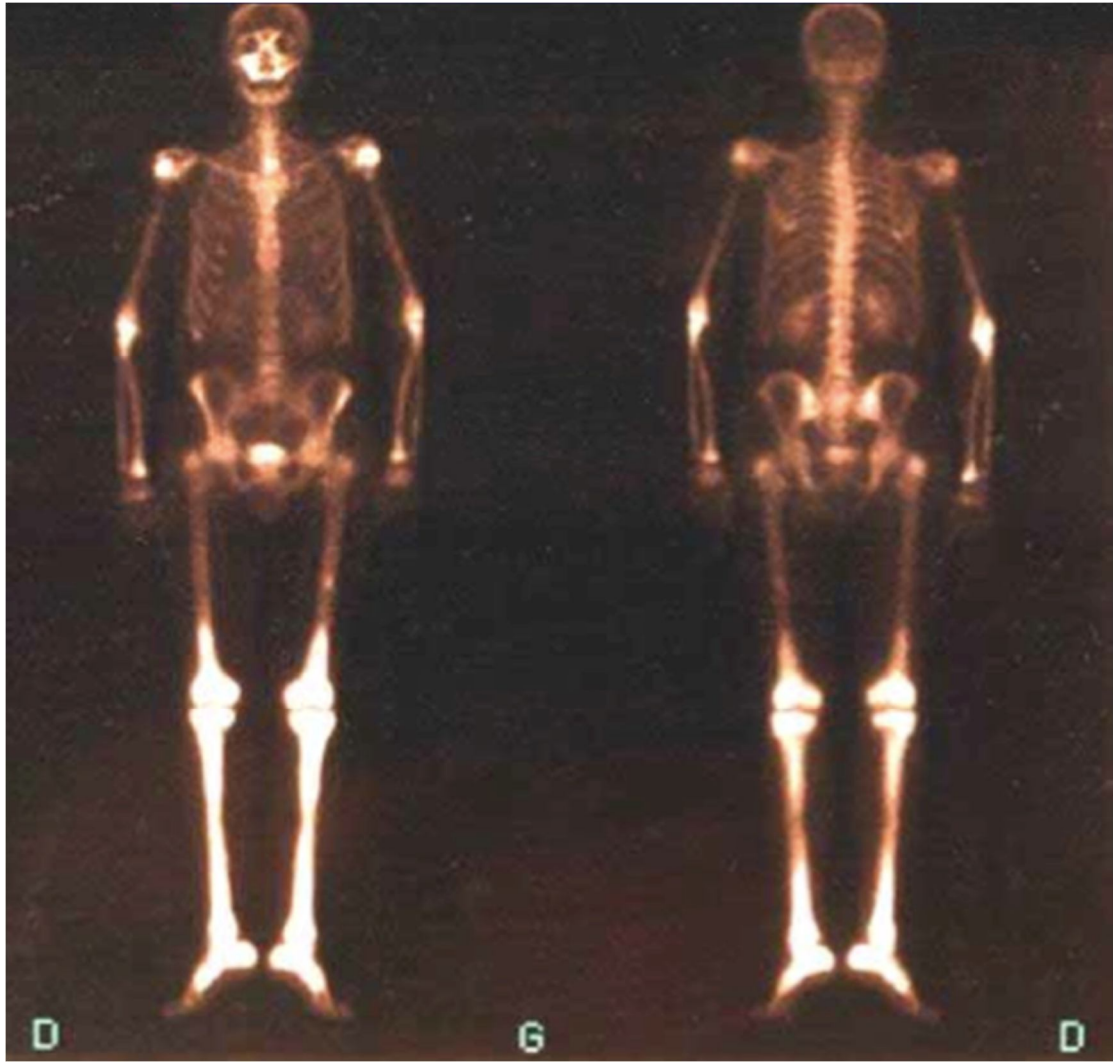


Fig.22. Hyperfixation du corps entier avec respect des articulations des hanches.

- ✓ La densitométrie osseuse est normale.

L'aspect scintigraphique fort suggestif de la MEC a été confirmé par l'étude histologique ci après :

⇒ **Le diagnostic histologique :**

Une biopsie osseuse faite le 4/10/2002 au niveau de l'extrémité supérieure du tibia gauche.

L'étude histologique a porté sur un tissu osseux spongieux aux travées osseuses grêles. Les logettes sont le siège d'une fibrose dense cellulaires riche en fibroblastes associées à la présence d'histiocytes principalement lipophagiques spumeuses mono ou multinucléés de quelques histiocytes de configuration vaguement épithélioïdes mêlés à des lymphocytes et à de rares mastocytes, ces cellules sont mêlées sur un mode diffus sans agencement particulier.

Absence d'atypie cytonucléaire ou de nécrose tissulaire.

Ces cellules histiocytaires sont marquées par:

- Protéine S 100 +: P S 100 +
- CD 68 +++
- CD 1a (-)

Les colorations PAS et Gémsa ne montrent pas de germes.

En conclusion: ostéite fibrohistioxyanthogranulomateuse. Absence de signe en faveur d'une histiocytose Langerhansienne.

→L'ensemble des manifestations cliniques radiologiques et histologiques nous permet de retenir le diagnostic de la Maladie d'Erdheim-Chester avec une atteinte osseuse et très probablement pulmonaire.

⇒ **Traitement:**

La patiente a bénéficié d'un traitement à base de:

- Prednisone 20 mg/jour pendant 6 mois.
- Traitement adjuvant: DiffuK: 1 gellule/jour, Calcit D3 : 1 sachet/jour.
- 3 perfusions mensuelles de Pamidronate 90 mg (Aredia*)

L'évolution est marquée par une amélioration clinique (régression nette des douleurs osseuses, de la dyspnée) et biologique (normalisation de la vitesse de sédimentation).

A l'arrêt de la corticothérapie, sont apparues des douleurs osseuses évoluant par poussées et calmées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens seuls.

c. Deuxième cas clinique [72]

Service de médecine nucléaire Ibn Sina « Pr. N. Ben Rais »

Il s'agit d'une patiente de 62 ans sans antécédent pathologique notable. Elle fut opérée en 1997 pour un méningiome découvert à la TDM. L'évolution était sans particularité pendant trois ans.

Cependant, en 2000, apparurent des signes neurocérébraux et oculaires. L'exploration paraclinique a montré une tumeur frontale retro-orbitaire droite qui a nécessité une deuxième intervention cervicale.

Deux récurrences successives de même topographie de cette tumeur, en 2002 et 2004, ont nécessité deux interventions chirurgicales.

En 2004, l'examen anatomopathologique a posé le diagnostic d'Erdheim-Chester.

En 2005, la patiente a présenté des crises comitiales, une hémiparésie droite, des troubles de l'équilibre et un déficit moteur persistant à ce jour. La TDM a montré une nouvelle localisation pariétale gauche de la tumeur.

Depuis juillet 2005, la patiente se plaignait de douleurs au niveau de tout le membre supérieur droit. La scintigraphie osseuse a été demandée dans le cadre du bilan osseux d'Erdheim-Chester.

La scintigraphie osseuse (figure 19) est réalisée trois heures après l'injection de 740 MBq d'HMDP Tc99m à raison de 10 MBq/kg pour un poids de la patiente qui était de 74 kg. La vitesse de balayage était de 15 cm/min. Le balayage corps entier est complété par des images localisées sur les membres supérieurs et le crâne (figure 20).

Une TEMP (SPECT) du crâne n'a pas été réalisée en raison de l'altération de l'état général de la patiente.



Fig.23. La scintigraphie osseuse HMDP-^{99m}Tc; balayage corps entier.

Hyperfixation intense, homogène et symétrique du radiotracer intéressant les extrémités distales et proximales au niveau diaphysaire et métaphysaire des deux tibias, l'extrémité distale du fémur droit (diaphyse et métaphyse) ; les deux calcanéums et les sinus maxillaires. Les régions moyennes des diaphyses tibiales et fémorales, ainsi que les épiphyses et le squelette axial, sont épargnés



Fig.24. La scintigraphie osseuse HMDP-^{99m} Tc, profil de crâne et face palmaire des mains.

Hyperfixation des métaphyses des deux radius, plus accentuée à droite et s'étendant vers les os du poignet et de la main droite faisant évoquer une composante algodystrophique de la main droite, en rapport avec un traumatisme du poignet droit.

Deux foyers d'hyperfixation occipitale gauche et fronto-pariétal du crâne.

L'examen scintigraphie a mis en évidence:

- Une hyperfixation intense, homogène et symétrique du radiotracer intéressant les extrémités distales et proximales au niveau diaphysaire et

métaphysaire des deux tibias, l'extrémité distale du fémur droit (diaphyse et métaphyse), les deux calcanéums et les sinus maxillaires.

- Une hyperfixation des métaphyses des deux radius, plus accentuée à droite et s'étendant vers les os du poignet et de la main droite faisant évoquer une composante algodystrophique de la main droite, en rapport avec un traumatisme du poignet droit.
- Deux foyers d'hyperfixation occipital gauche et fronto-pariétal. Les régions moyennes des diaphyses tibiales et fémorales, ainsi que les épiphyses et le squelette axial, sont épargnés.

La patiente a été mise sous Prednisone. Depuis, elle a été perdue de vue.

2. Illustrations par la TEP

a. Premier cas clinique [73]

⇒ Identité

Il s'agit de Mr D. R né le 02/02/1944

⇒ Antécédents et indication

Maladie d'Erdheim-Chester

Bilan d'extension initial

⇒ Acquisitions

- Préparation du patient :

Repos et hydratation per os

Glycémie à jeun : 4,9 mmol/L

Prémédication : non

- Acquisition des images avec la caméra TEP-CT Gemini de Philips

Examen réalisé 65 minutes après injection de 400 Mbq de fludésoxyglucose [18F]

Point d'injection : PLI_COUDE_GAUCHE

- Acquisition d'une tomographie de transmission TDM en mode hélicoïdale et d'une tomographie d'émission TEP en balayage corps entier (champ de vue : voûte crânienne à mi-cuisse)
- DPL : 2040 mGy.cm
- Calcul de SUV

⇒ **Résultat**

Étages cérébral, cervical et thoracique:

- Captation physiologique intense du traceur par l'encéphale sans foyer hypermétabolique surajouté détecté.
- Hypermétabolisme bilatéral intense des sinus maxillaires (SUV max=6,2 à droite et 8,3 à gauche). [Figure 21]
- Petit foyer pulmonaire en verre dépoli, apical droit mais sans hypermétabolisme du FDG associé tant en images corrigées que non-corrigées de l'atténuation.
- Discret hyper métabolisme de l'origine de l'aorte ascendante (SUV max=2,8 pour une fixation de référence hépatique à 2,5), peu spécifique de par son aspect focal.
- Pas d'hypermétabolisme pathologique du FDG mis en évidence au niveau des aires ganglionnaire cervicales ou thoraciques.

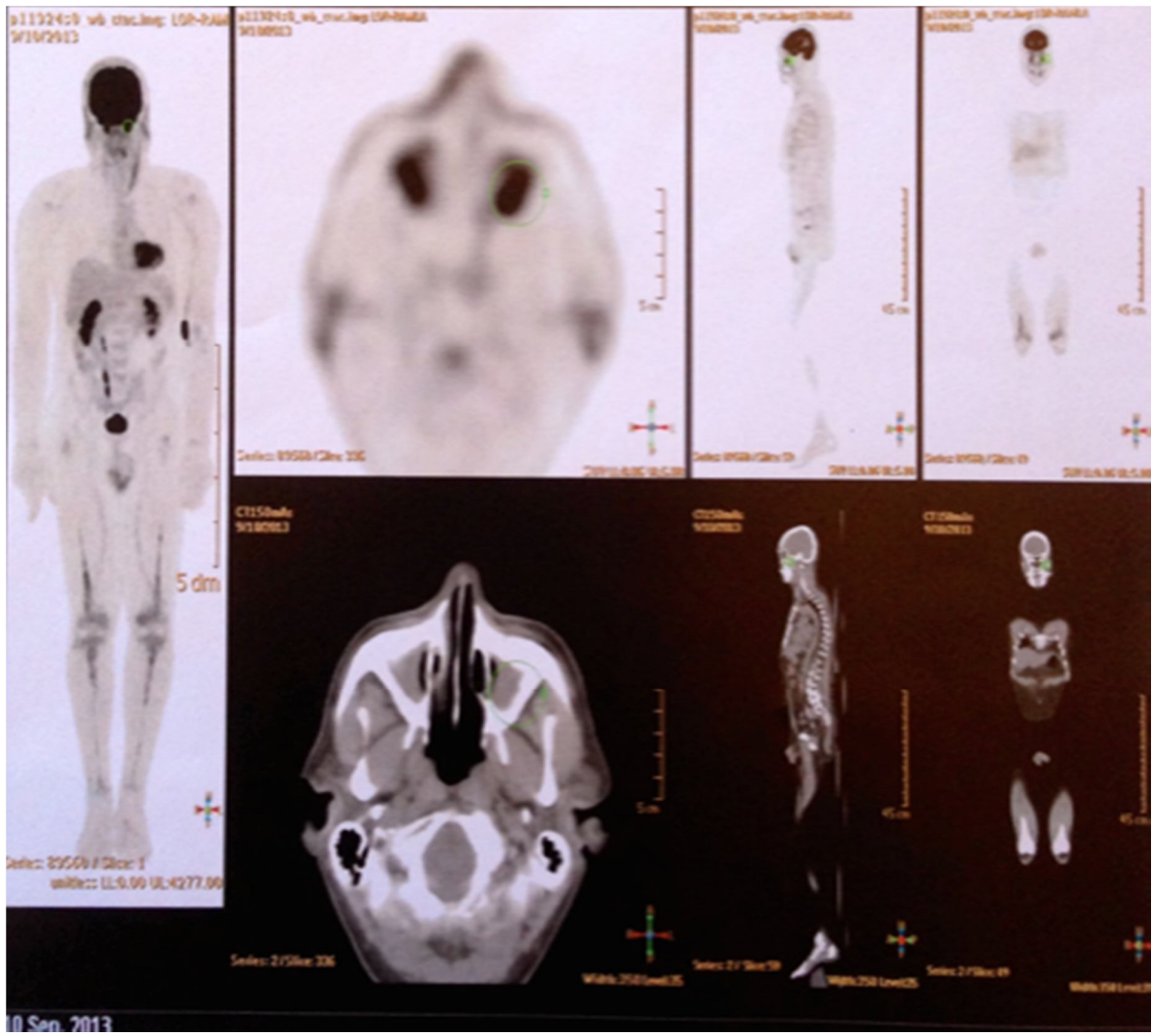


Fig.25. Hypermétabolisme bilatéral intense des sinus maxillaires

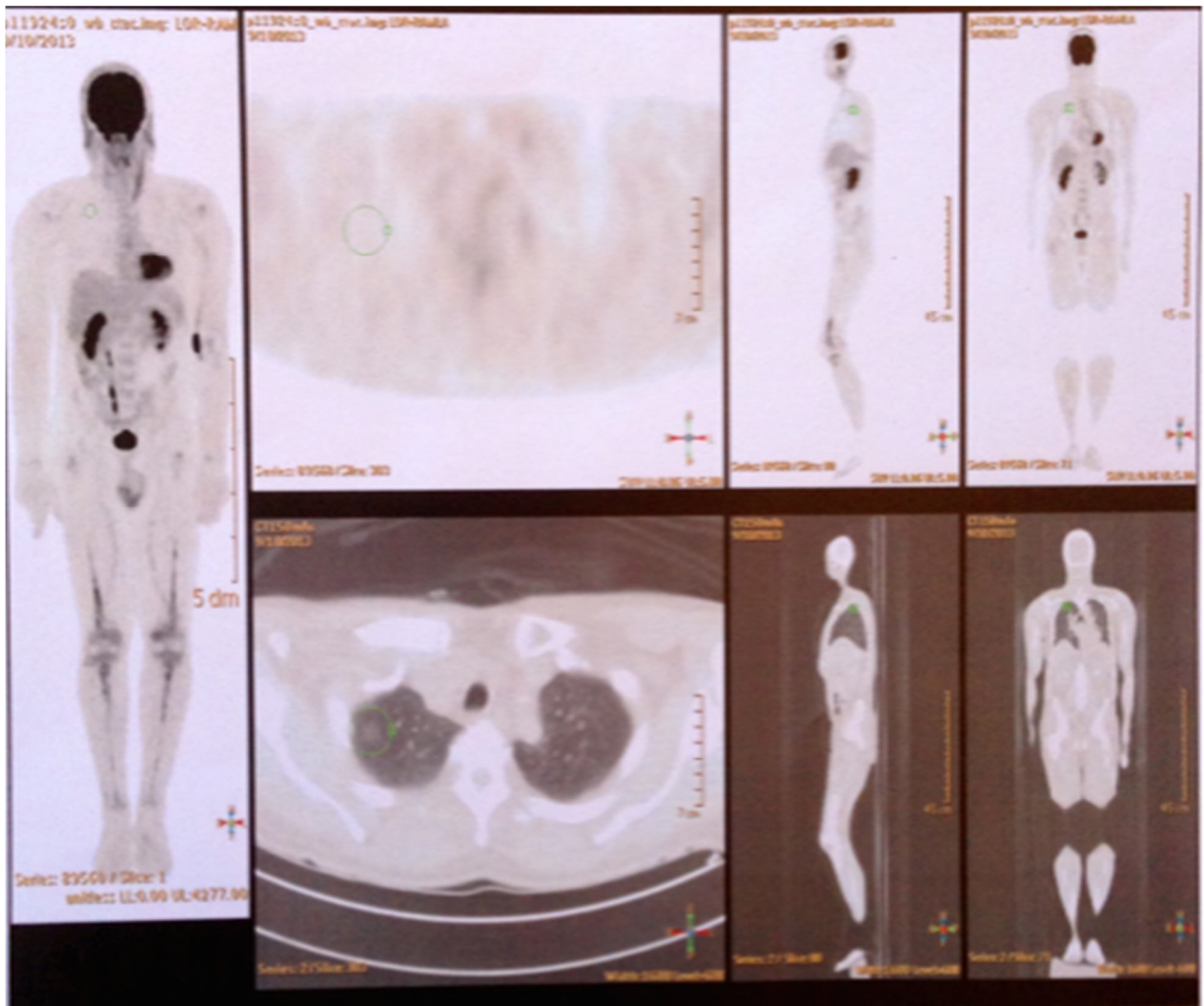


Fig.26. Foyer pulmonaire en verre dépoli apical droit sans hypermétabolisme du FDG associé

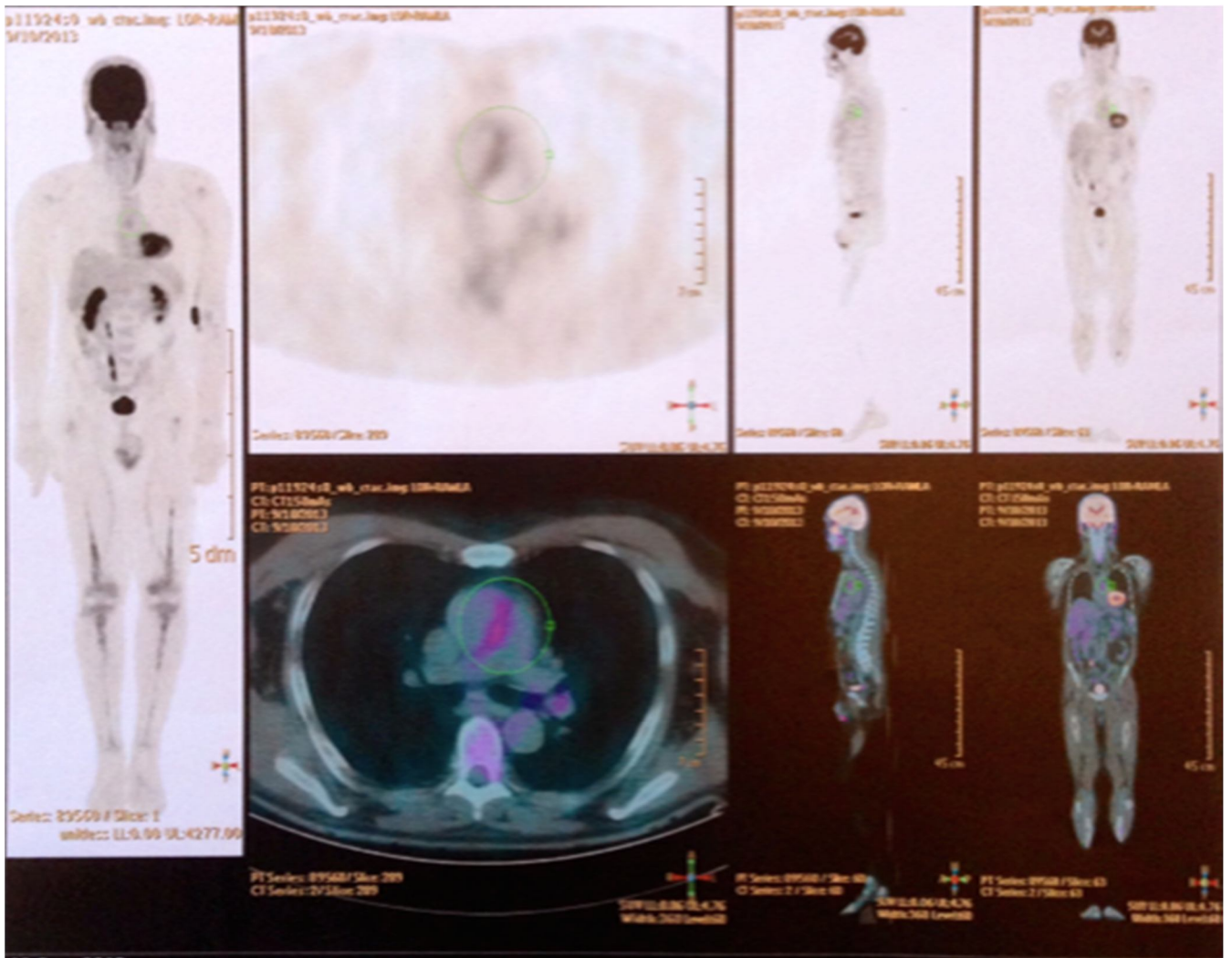


Fig.27. Absence d'hypermétabolisme pathologique du FDG au niveau des aires ganglionnaire cervicales ou thoraciques

Étage abdomino-pelvien :

- Fixation hépato-splénique homogène, d'intensité normale.
- Pas d'hypermétabolisme significatif associé à la fibrose retro-péritonéale.
- Fixation digestive de faible intensité, physiologique.
- Pas d'hypermétabolisme pathologique du FDG mis en évidence au niveau des aires ganglionnaire abdomino-pelviennes.

Étage ostéo-médullaire :

- Hypermétabolisme d'intensité modérée au niveau des têtes humérales (SUV max= 1,9 à droite et 2,5 à gauche).
- Discret hypermétabolisme de la partie haute de la diaphyse humérale gauche (SUV max= 2).
- Hypermétabolisme plus intense au niveau des fémurs (SUV max atteignant 2,3 à droite et 3 à gauche au niveau des trochanters et 4,3 à droite et 4,1 à gauche sur la moitié inférieure des diaphyses).
- Hypermétabolisme également des tibias (SUV max= 3,8 à droite et 4,7 à gauche).



Fig.28. Hypermétabolisme d'intensité modérée au niveau des têtes humérales et des membres inférieurs

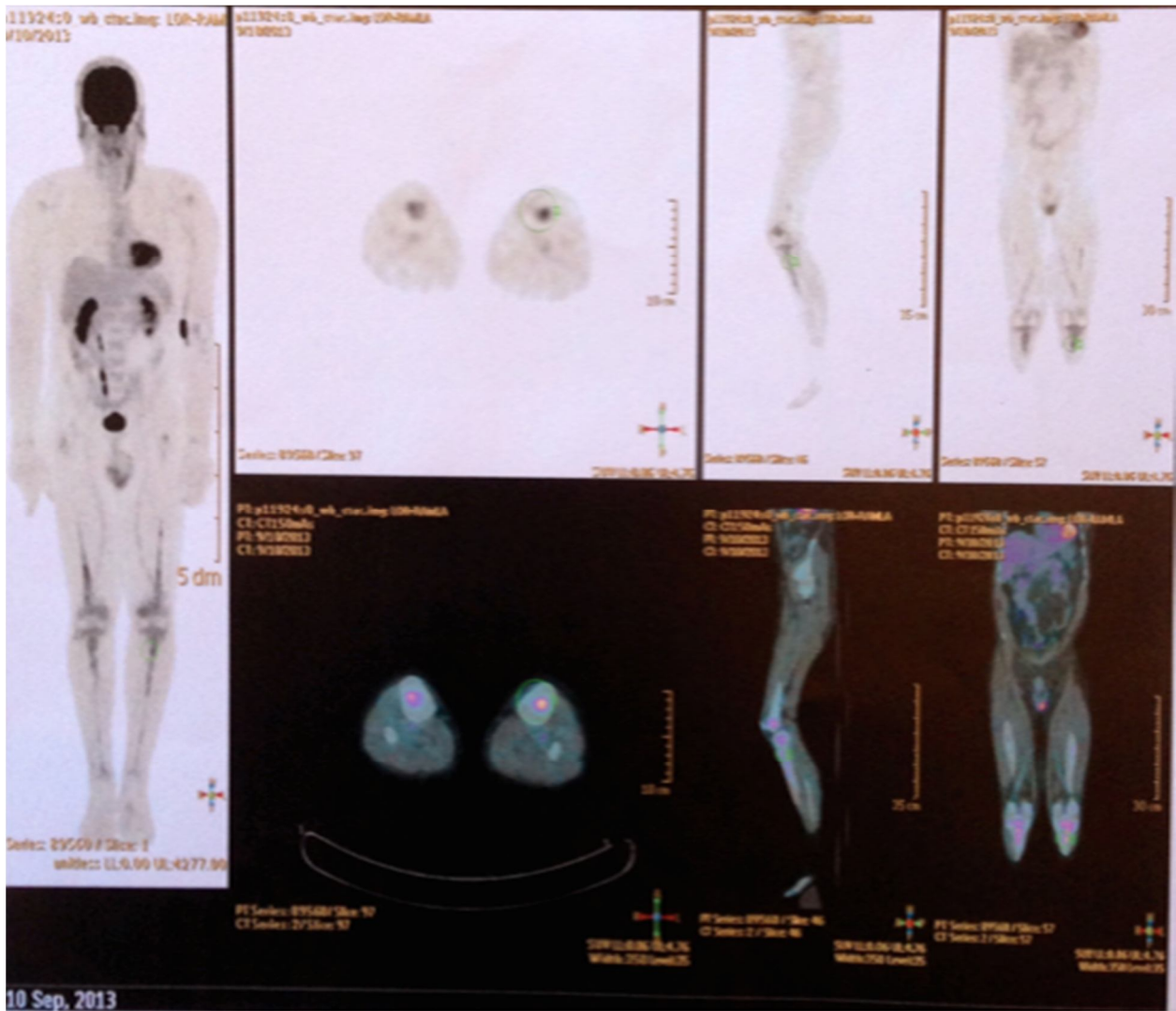


Fig.29. Hypermétabolisme des membres inférieurs

⇒ **Conclusion**

- ✓ Pas de foyer hypermétabolique décelé au niveau cérébral.
- ✓ Examen en faveur d'une atteinte bilatérale au niveau des sinus maxillaires.
- ✓ Présence d'un hypermétabolisme médullaire osseux au niveau des têtes humérales, de la diaphyse humérale gauche, des fémurs et des tibias de façon bilatérale.

b. Deuxième cas clinique [74]

Examen fait le 11/04/2013 :

⇒ **Identité**

Il s'agit de Mr R. P né le 19/02/1955

⇒ **Antécédents et indication**

Bilan d'extension initial d'une maladie d'Erdheim-Chester avec atteinte supra-sellaire.

⇒ **Acquisitions**

- Préparation du patient :

Repos et hydratation per os

Glycémie à jeun : 6,3 mmol/L

Prémédication : non

- Acquisition des images avec la caméra TEP-CT Gemini de Philips :

Examen réalisé 75 minutes après injection de 424 Mbq de fludésoxyglucose [18F]

Point d'injection : PLI_COUDE_DROIT

- Acquisition d'une tomographie de transmission TDM en mode hélicoïdale et d'une tomographie d'émission TEP en balayage corps entier (champ de vue : voûte crânienne à mi-cuisse)
- DPL : 2010 mGy.cm
- Calcul de SUV

⇒ **Résultat**

Étage cervico-encéphalique:

- Mise en évidence d'une masse intensément hypermétabolique pathologique supra-sellaire (SUV max= 31,1 versus SUV max cerebral à 5,1), ainsi que d'un deuxième foyer postérieur occipital (SUV max=10,2).
- Absence de foyer suspect des régions rétro-orbitaires.
- Fixation de la partie postérieure des sinus maxillaires, modérément plus intense à gauche (SUV max= 3,2 versus 2,7 à droite).
- Absence de foyer suspect des aires ganglionnaires cervicales.

Étage thoracique:

- Absence de foyers suspects des aires ganglionnaires sus claviculaires, axillaires bilatérales, médiastinales et hilaires.
- Hypermétabolisme diffuse parenchymateux, siège d'un aspect d'infiltration pulmonaire avec épaissement septal (SUV max= 3,6).
- Petit épaissement paracardiaque droit hypermétabolique (SUV max= 2,2).

Étage abdomino-pelvien:

- Absence de foyers suspects du foie, de la rate, du pancréas, des surrénales, ainsi que des aires ganglionnaires abdomino-pelviennes.
- Absence d'aspect de fibrose rétropéritonéale visualisée.
- Renforcement de fixation digestif peu spécifique.
- Absence de foyer suspect à l'étage pelvien.

Cadre osseux:

Mise en évidence d'un hypermétabolisme modéré du sacrum (SUV max= 3,3), des hypermétabolismes relativement linéaires ostéo-médullaires intéressant les tiers supérieurs des deux humérus (SUV max= 1,4 à droite et 1,2 à gauche), des fémurs droit et gauche, plus marqué à leur moitié inférieur (SUV max= 2,4 à droite et 3 à gauche), des tibias (SUV max= 1,8 au niveau du tibia supérieur droit, et 2 en supérieur gauche), mais également au niveau des tiers inférieurs des deux tibias (SUV max= 1,9 à droite et 1,7 à gauche).

Axes vasculaires:

- Absence de foyer significativement suspect à hauteur de la crosse aortique et de l'aorte ascendante et descendante.
- Hypermétabolisme vasculaire diffuse de l'aorte abdominale (SUV max= 1,6), inférieur à la fixation hépatique (SUV max= 1,9), ainsi que des axes iliaques et des axes fémoraux de plus faible spécificité.

⇒ Conclusion

Exploration TEP mettant en évidence:

- ✓ Deux localisations encéphaliques intensément hypermétaboliques pathologiques supra-sellaire et occipitale médiane.
- ✓ Atteinte pulmonaire bilatérale diffuse hypermétabolique.
- ✓ Atteinte diffuse ostéo-médullaire atteignant le sacrum et le squelette appendiculaire.
- ✓ Hypermétabolisme vasculaire modéré de l'aorte abdominale et des axes iliaques.
- ✓ Absence d'argument TEP pour une atteinte hépatique ou surrénalienne.

Examen fait le 11/09/2013 soit 7 mois plus tard:

⇒ **Identité**

Il s'agit de Mr R. P né le 19/02/1955

⇒ **Antécédents et indication**

Suivi évolutif d'une maladie d'Erdheim-Chester traitée par PEGASYS (peginterféron alfa-2a)

Localisations initiales : cérébrale, pleuro-pulmonaire et osseuses.

⇒ **Acquisitions**

- Préparation du patient :

Repos et hydratation per os

Glycémie à jeun : 4,6 mmol/L

Prémédication : non

- Acquisition des images avec la caméra TEP-CT Gemini de Philips

Examen réalisé 90 minutes après injection de 411 Mbq de fludésoxyglucose [18F]

Point d'injection : PLI_COUDE_DROIT

- Acquisition d'une tomographie de transmission TDM en mode hélicoïdale et d'une tomographie d'émission TEP en balayage corps entier (champ de vue : voûte crânienne à mi-cuisse)
- Acquisition localisées complémentaires
- DPL : 2088 mGy.cm
- Calcul de SUV

⇒ **Résultat**

Étages cervical et thoracique:

- Captation intense du traceur par l'encéphale.
- Persistance d'un hypermétabolisme intense cérébrale suprasellaire (SUV max= 48,2) et occipital au niveau mésial (SUV max= 15,4) pour une fixation de référence sur le cortex cérébral à 12,5.
- Petit foyer ponctuel hypermétabolique sur la partie postérieure du sinus maxillaire gauche (SUV max= 4,3).
- Hypermétabolisme diffus au niveau des deux champs pulmonaires prédominant aux apex (SUV max= 3,4 à droite).
- Pas d'hypermétabolisme pathologique FDG mis en évidence au niveau des aires ganglionnaires, cervicales et thoraciques.
- Pas d'hypermétabolisme significatif au niveau de l'aorte, des troncs supra-aortique.

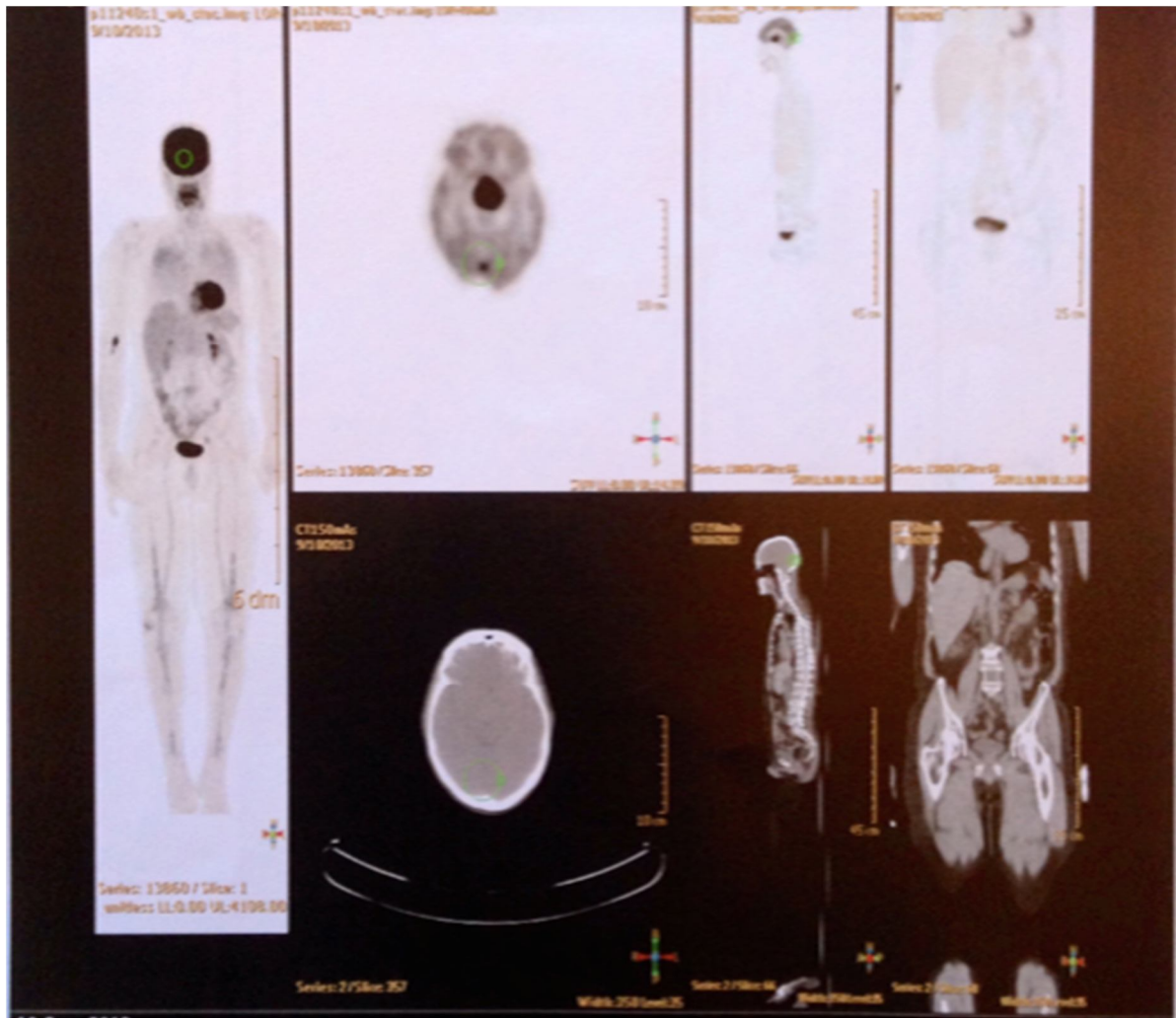


Fig.30. Hypermétabolisme intense occipital au niveau mesial

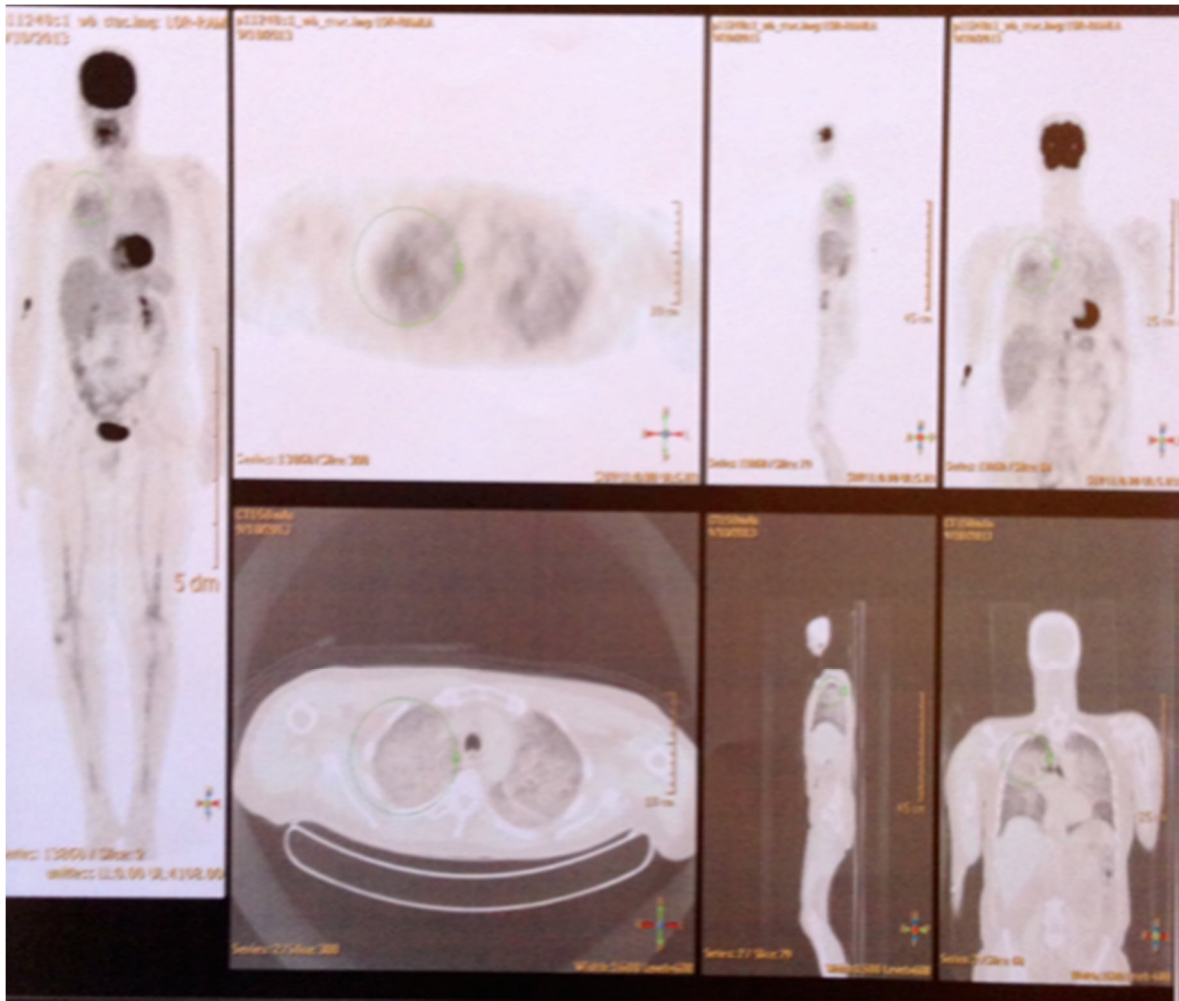


Fig.31. Hypermétabolisme pulmonaire prédominant aux apex

Étage abdomino-pelvien:

Pas d'hypermétabolisme pathologique mis en évidence au niveau des aires digestives, rétropéritonéale et ganglionnaires abdomino-pelviennes.

Au niveau de l'aorte abdominale: la fixation observée (SUV max= 2,5 de façon ponctuelle) reste inférieur à la fixation hépatique et n'apparaît pas significative.

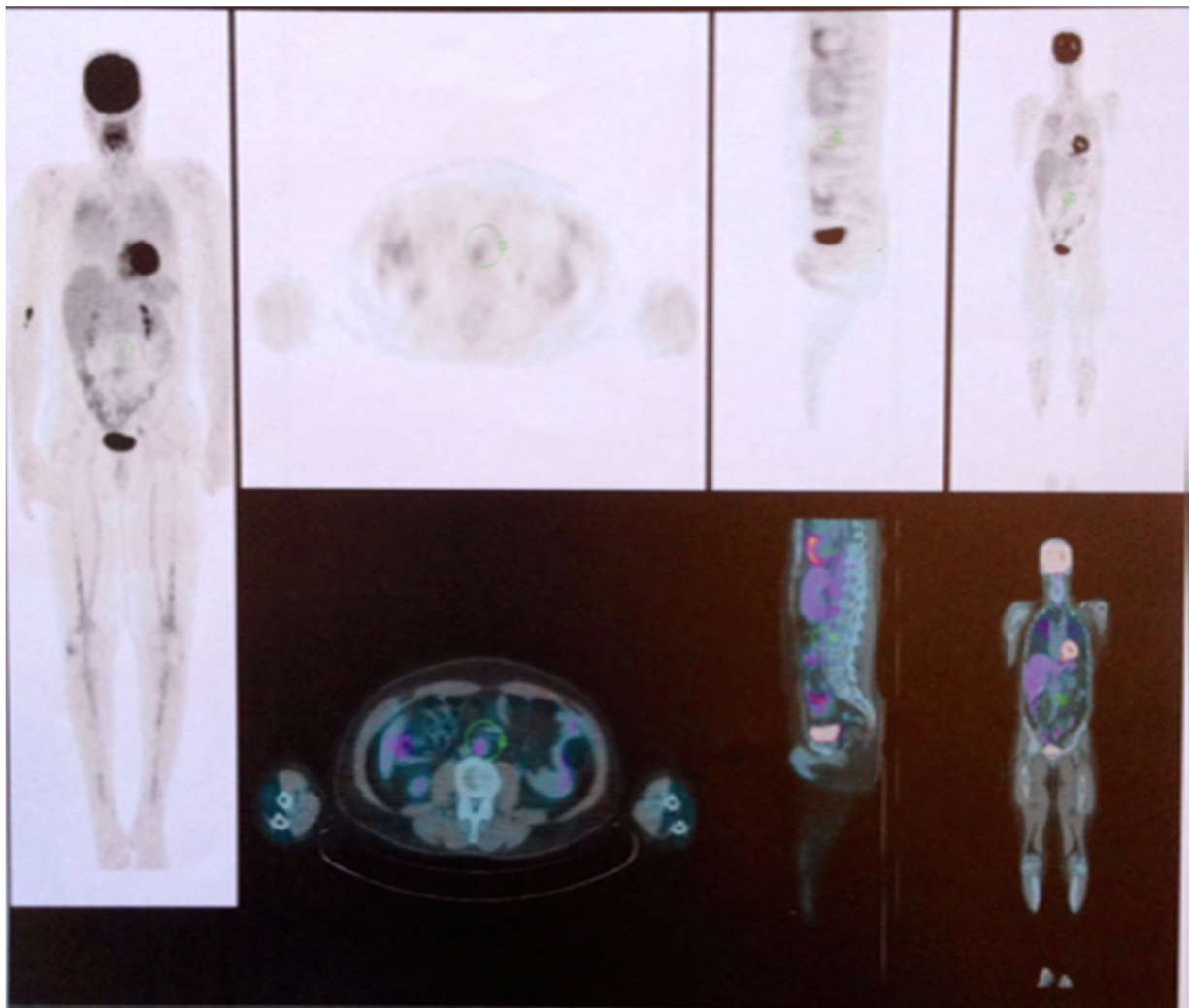


Fig.32. Hypermétabolisme modérée au niveau de l'aorte abdominale

Étage osseux:

Hypermétabolisme modéré de la diaphyse humérale (SUV max= 1,7 à droite et 1,8 à gauche), fémorale (SUV max= 3,3 à droite et 3,9 à gauche), tibiale (SUV max= 3 et 3,4 à gauche).

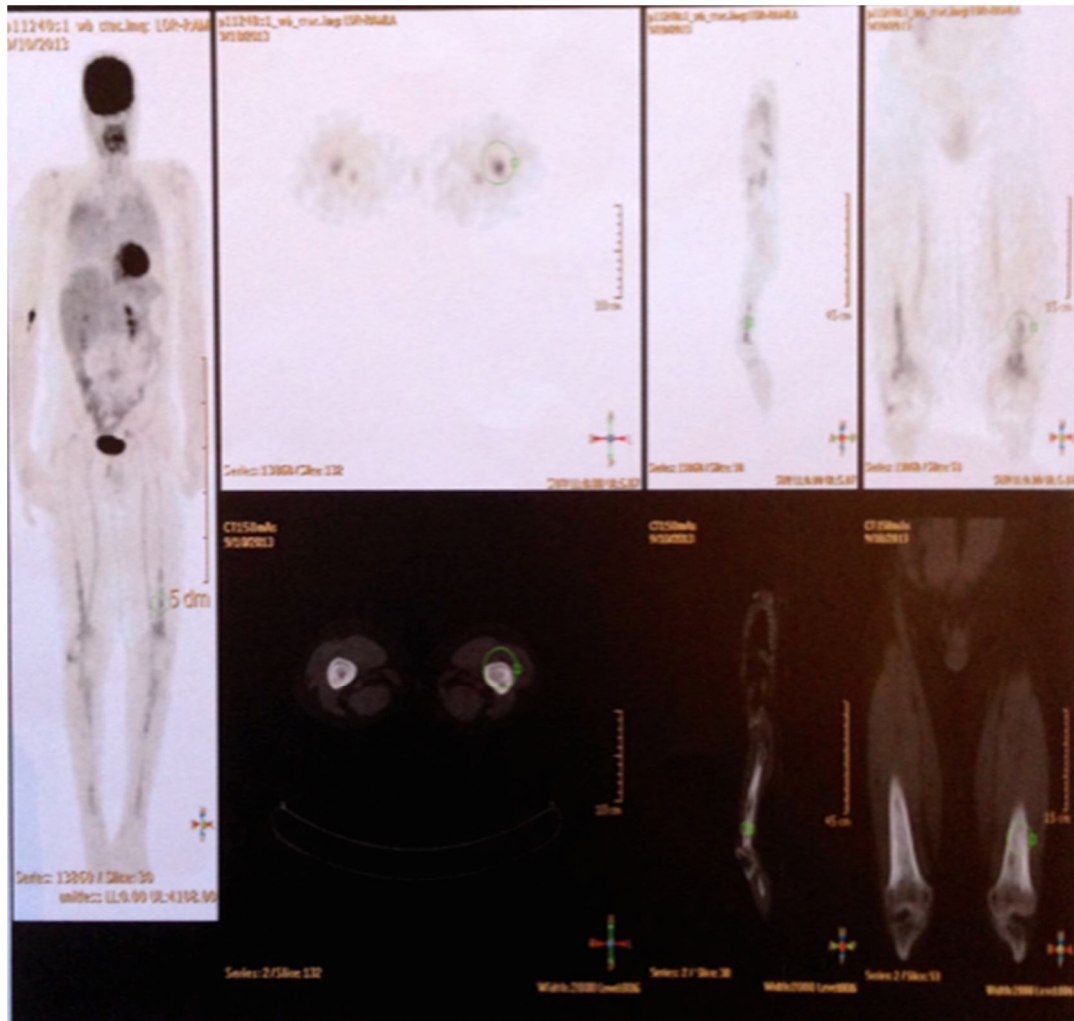


Fig.33. Hypermétabolisme modéré de la diaphyse humérale

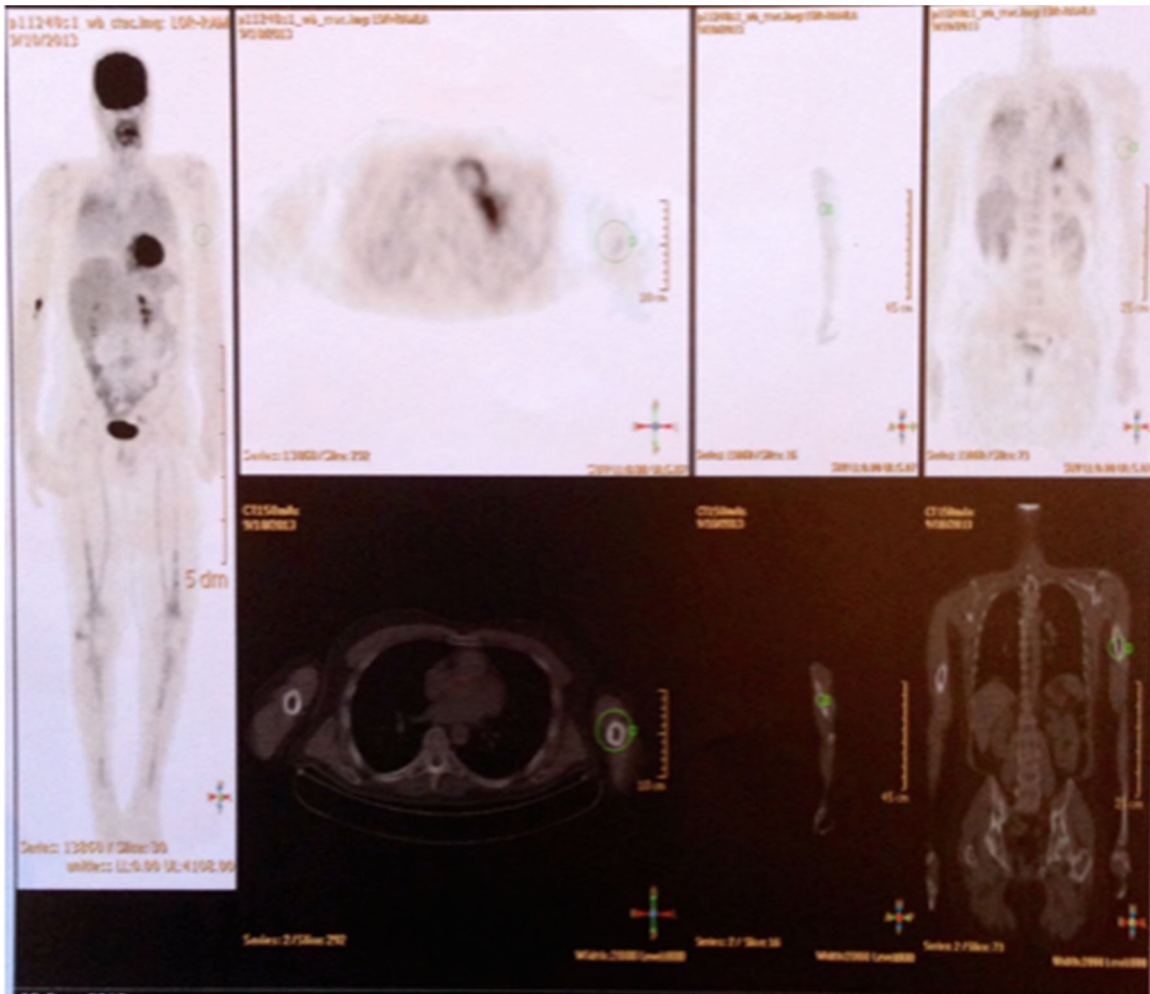


Fig.34. Hypermétabolisme modéré de la diaphyse fémorale et des tibias

⇒ **Conclusion**

- ✓ Persistance d'un hyper métabolisme très intense de deux lésions cérébrales.
- ✓ Hypermétabolisme diffus d'intensité comparable au niveau des champs pulmonaires, des diaphyses humérales, fémorales et tibiales, ainsi que du sacrum.

VI. Conclusion

La maladie d'Erdheim-Chester (MEC), une forme d'histiocytose non langerhansienne, est une maladie multisystémique caractérisée par une atteinte squelettique avec douleurs osseuses, exophtalmie, diabète insipide, altération de la fonction rénale, du système nerveux central (SNC) et/ou cardiovasculaire.

La principale caractéristique histologique est une xanthogranulomatose (infiltration xanthomateuse des tissus avec histiocytes spumeux) CD68 positive et CD1a négative.

Les radiographies osseuses montrent une ostéosclérose corticale bilatérale et symétrique des os longs.

La scintigraphie osseuse au Tc 99m révèle un marquage symétrique et anormal des extrémités distales, des os longs des membres inférieurs (et parfois supérieurs).

Le scanner abdominal peut révéler des « reins chevelus » (50% des cas).

La TEP-TDM peut fournir avec une meilleure spécificité et sensibilité des informations sur la plupart des atteintes importantes de la MEC (et notamment celles qui engagent le pronostic vital).

Certaines publications, mettent en lumière l'intérêt de l'utilisation du TEP-scan dans la MEC, qui tend à remplacer de plus en plus la scintigraphie osseuse, surtout quand elle est normale.

De plus, la TEP-TDM est particulièrement utile pour déterminer l'activité de la MEC et juger l'efficacité du traitement mais seule l'histologie permettra d'affirmer le diagnostic de cette histiocytose dont le pronostic reste imprévisible.

En effet la MEC a un pronostic variable, mais globalement moins bon en cas d'atteinte du SNC. Avant la mise en place du traitement par IFN-a, Le taux de survie était de 19,2 mois. Aujourd'hui, grâce à ce traitement, le taux de mortalité n'est plus que de 26%, et la survie à 5 ans atteint 68 %.

VII. Résumé

Résumé

Titre : Intérêt de la TEP dans la maladie d’Erdheim-Chester

Auteur : BELLAHCEN MOHAMMED

Mots clés : Erdheim-Chester, radiopharmaceutique, Tomographie par émission de positons, ^{99m}Tc , ^{18}F -FDG.

La maladie d’Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne, classiquement rare et orpheline, décrite en 1930, dont les caractéristiques immunologiques des histiocytes est positif au CD68 mais négatif au CD1a, contrairement à ceux de l'histiocytose langerhansienne.

Largement sous-diagnostiquée pendant de nombreuses décennies, de nombreux nouveaux cas ont été rapportés ces dernières années. Le nombre de patients a ainsi connu une croissance importante avec plus de 500 cas publiés. Ceci résulte avant tout de la meilleure connaissance des différents aspects de cette histiocytose parmi les anatomopathologistes, les radiologues et les cliniciens.

Deux signes hautement évocateurs du diagnostic sont l'hyperfixation des os longs sur la scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc (quasiment constante) et l'aspect de “rein chevelu” sur la tomodensitométrie abdominale.

Une méthode diagnostique “élégante” de la maladie est la biopsie échoguidée de l'infiltration périméridienne.

L'atteinte cardiovasculaire, qui touche aussi bien l'aorte (“manchon périaortique”) que l'ensemble des tuniques cardiaques, est à l'origine d'un tiers des décès.

L'atteinte neurologique centrale (notamment cérébelleuse) est sévère et difficile à traiter.

Le pronostic, extrêmement variable d'une forme à l'autre, est souvent péjoratif en présence d'une atteinte cardiovasculaire et/ou neurologique centrale.

Sur le plan thérapeutique, la démonstration de l'efficacité de l'interféron- α a été une avancée majeure.

Outré l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG est de fournir des informations biologiques potentiellement quantitatives sur le métabolisme des cellules cette exploration fort sensible et spécifique permet une expertise de l'ensemble des tissus atteints en un seul et même examen.

De plus elle permet également de détecter une réponse thérapeutique précoce, avant que l'IRM ne décèle une diminution de la lésion.

En conclusion la TEP est utilisée à visée diagnostique, pronostique et de suivi.

Summary

Title : Interest of PET in Erdheim -Chester disease.

Author : BELLAHCEN MOHAMMED

Keywords: Erdheim, Chester, radiopharmaceutical, Positron emission tomography, ^{99m}Tc , ^{18}F -FDG.

The Erdheim-Chester disease is a non-Langerhans cell histiocytosis, typically rare and orphan, described in 1930, the immunological characteristics of histiocytes positive to CD68 but negative for CD1a, unlike those of Langerhans cell histiocytosis.

Under-diagnosed for many decades, many cases have been reported in recent years. The number of patients has grown significantly with over 500 published cases. This is due primarily to the best knowledge of various aspects of this histiocytosis among pathologists, radiologists and clinicians.

Two highly signs suggestive of the diagnosis are the long bone uptake on bone scintigraphy with ^{99m}Tc (almost constant) and the appearance of "hairy kidney" on abdominal scan.

A diagnostic method "elegant" of the disease is the ultrasound-guided biopsy of the perirenal infiltration.

Cardiovascular disease, which affects both the aorta ("periaortic sleeve") that all cardiac tissue is the cause of one third of deaths.

The central nervous system impairment (especially cerebellar) is severe and difficult to treat.

The prognosis is extremely variable from one form to another, often pejorative in the presence of cardiovascular and / or central nervous system impairment.

Therapeutically, demonstrating the effectiveness of a major breakthrough was α -interferon.

Outraged the interest of ^{18}F -FDG PET to provide potentially quantitative biological information on cellular metabolism this very sensitive and specific expertise enables exploration of all diseased tissue using a single examination.

Moreover it can also detect an early treatment response, before the IRM detects a decrease in the lesion.

In conclusion PET is used for diagnostic, prognostic and monitoring.

ملخص

العنوان: قيمة TEP في أمراض Chester-Erdheim

الكاتب: بل لحسن محمد

كلمات البحث: Chester-Erdheim، منتج صيدلاني مشع، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، $^{18}\text{F-FDG}$ ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

المرض هو Chester-Erdheim مرض متعدد الأعضاء يتميز بخلية غير انجرهانز.

وصف في عام 1930.

الخصائص المناعية لهذا المرض هي: الخلايا الإيجابية ل CD68 لكن السلبية ل CD1a.

إن لم يكن ممكنا تشخيص تصويري لهذا المرض لعقود عديدة، فقد تم الإبلاغ عن العديد من الحالات الجديدة في السنوات الأخيرة. إذ إزداد عدد المرض بشكل ملحوظ مع أكثر من 500 حالة تم نشرها. ويرجع ذلك في المقام الأول إلى أفضل معرفة لهذا المرض بالأشعة ودراسة دقيقة ومناعية للأنسجة.

علامتين غاية توحى التشخيص هي إمتصاص العظام الطويلة في التصوير الومضاني $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (ثابتة تقريبا) وظهور "الكلية المشعرة" بالأشعة المقطعية كما يمكن تشخيصها بالخرزة عبر التصوير بالصدى.

هذا المرض يخص الاعضاء التالية:

- أمراض القلب والأوعية الدموية الناتجة عن هذا المرض و التي تؤثر كل من الشريان الأبهر هي السبب في ثلث الوفيات.
 - كما أن ضعف الجهاز العصبي المركزي (المخيخ خاصة) شديد الخطورة.
 - خطورة المرض تتغير حسب المريض وتكمن غالبا في ضعف أنسجة القلب والجهاز العصبي.
- علاج المرض يتمركز غالبا على استعمال الانترفرون.
- التصوير الومضاني بأشعة كَما الناتجة عن البوزيترون والمعتمدة على الفليور وديزوكسي كلوكوز $^{18}\text{F-FDG}$ ، تمكن من خلال فحص واحد، ان توفر معلومات هامة لكل الأنسجة المتضررة، كما ان هذا الفحص يسبق الفحص بالرنين المغناطيسي في تشخيص فعالية العلاج.
- وفي الختام، هذا الفحص يمكن التشخيص والرد على فعالية العلاج النذير ومتابعة المرض.

VIII. Bibliographie

- [1]. Chester W. Uber Lipoidgranulomatose. *Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medizin* 1930;279:561–602.
- [2]. Adam Z, Koukalová R, Sprláková A, Reháč Z, Cervinek L, Szturz P, et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by 2-chlorodeoxyadenosine-based chemotherapy. Two case studies and a literature review. *Vnitr Lek* 2011;57:576–89.
- [3]. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:53–9.
- [4]. Arnaud L, Hervier B, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117:2778–82.
- [5]. Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:371–92.
- [6]. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:157–69.
- [7]. Andre M, Delevaux I, de Fraissinette B, Ponsonnaille J, Costes Chalret N, Wechsler B, et al. Two enlarged kidneys: a manifestation of Erdheim-Chester disease. *Am J Nephrol* 2001;21:315–7.
- [8]. Dion E, Graef C, Haroche J, Renard-Penna R, Cluzel P, Wechsler B, et al. Imaging of thoraco-abdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1253–60.

- [9]. Balink H, Hemmeler MH, de Graaf W, Grond J. Scintigraphic diagnosis of Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2011;29:e470–2.
- [10]. Haroche J, Amoura Z, Wechsler B, Veyssier-Belot C, Charlotte F, Piette JC. Erdheim-Chester disease. *Presse Med* 2007;36:1663–8.
- [11]. Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:745–7.
- [12]. Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F, et al. Erdheim- Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:782–6.
- [13]. Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006;238:632–9.
- [14]. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, Kas A, Toledano D, Drier A, et al. 18F- fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in follow-up than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:3128–38.
- [15]. Stenova E, Steno B, Povinec P, Ondrias F, Rampalova J. FDG-PET in the Erdheim-Chester disease: its diagnostic and follow-up role. *Rheumatol Int* 2012;32:675–8.
- [16]. Serratrice J, Granel B, De Roux C, Pellissier JF, Swiader L, Bartoli JM, et al. Coated aorta”: a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27:1550–3.

- [17]. Gupta A, Kelly B, McGuigan JE. Erdheim-Chester disease with prominent pericardial involvement: clinical, radiologic, and histologic findings. *Am J Med Sci* 2002;324:96–100.
- [18]. Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, Grenier PA, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation* 2009;119:e597–8.
- [19]. Fink MG, Levinson DJ, Brown NL, Sreekanth S, Sobel GW. Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:619–23.
- [20]. Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:682–5.
- [21]. Kenn W, Stabler A, Zachoval R, Zietz C, Raum W, Wittenberg G. Erdheim-Chester disease: a case report and literature overview. *Eur Radiol* 1999;9: 153–8.
- [22]. AlperMG, ZimmermanLE, PianaFG. Orbital manifestations of Erdheim-Chester disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:64–85.
- [23]. Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. *Eye (Lond)* 2000;14(Pt 4):606–12.
- [24]. Khamseh ME, Mollanai S, Hashemi F, Rezaizadeh A, Azizi F. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002;25:727–9.

- [25]. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med* 1998;244: 529–35.
- [26]. Haroche J, Amoura Z, Touraine P, Seilhean D, Graef C, Birmelé B, et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2007–12.
- [27]. Opie KM, Kaye J, Vinciullo C. Erdheim-Chester disease. *Australas J Dermatol* 2003;44:194–8.
- [28]. Droupy S, Attias D, Eschwege P, Hammoudi Y, Benoit G, Jardin A. Bilateral hydro-nephrosis in a patient with Erdheim-Chester disease. *J Urol* 1999;162:2084–5.
- [29]. Brun AL, Touitou-Gottenberg D, Haroche J, Toledano D, Cluzel P, Beigelman-Aubry C, et al. Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. *Eur Radiol* 2010;20:2579–87.
- [30]. Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum* 2010;62:3504–12.
- [31]. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H, Haroche J, Taillia H, Magy N, et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006;253:1267–77.
- [32]. Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godenèche G, Dormont D, Chiras J, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2010;255:586–94.

- [33]. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004;57:1225–8.
- [34]. Provenzano E, Barter SJ, Wright PA, Forouhi P, Allibone R, Ellis IO. Erdheim-Chester disease presenting as bilateral clinically malignant breast masses. *Am J Surg Pathol* 2010;34:584–8.
- [35]. Johnson TR, Lenhard MS, Weidinger M, Nicolaus M, Mayr D, Reiser MF, et al. An unusual breast tumor. *Radiologie* 2009;49:942–5.
- [36]. Brower AC, Worsham GF, Dudley AH. Erdheim-Chester disease: a distinct lipoidosis or part of the spectrum of histiocytosis? *Radiology* 1984;151:35–8.
- [37]. Tsai JW, Tsou JH, Hung LY, Wu HB, Chang KC. Combined Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:284–91.
- [38]. Wang KH, Cheng CJ, Hu CH, Lee WR. Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol* 2002;147:770–4.
- [39]. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RH, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004;88:844–7.
- [40]. Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med* 2001;135:844–5.

- [41]. Gaspar N, Boudou P, Haroche J, Wechsler B, Van Den Neste E, Hoang-Xuan K, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. *Haematologica* 2006;91:1121–5.
- [42]. Braiteh F, Boxrud C, Esmali B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood* 2005;106:2992–4.
- [43]. Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54: 3330–6.
- [44]. Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6771–90.
- [45]. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54.
- [46]. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAFV600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
- [47]. Dietrich S, Glimm H, Andrusis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:2038–40.

- [48]. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919–23.
- [49]. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAFV600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120:2700–3.
- [50]. Emile JF, Charlotte F, Amoura Z, Haroche J. BRAF mutations in Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2013;31:398.
- [51]. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harbouring the BRAFV600E mutation. *Blood* 2013;121:1495–500.
- [52]. Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010;28:e633–6.
- [53]. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008;111:5413–5.
- [54]. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, Martin Silva N, Renand A, Galateau-Salle F, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010;116:4070–6.

- [55]. Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli F, Doglioni C, et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012;30:e286–90.
- [56]. Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C, Colarossi C, Praderio L, Tresoldi M, et al. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2006;54:4018–22.
- [57]. Dagna L, Girlanda S, Langheim S, Rizzo N, Bozzolo EP, Sabbadini MG, et al. Erdheim-Chester disease: report on a case and new insights on its immuno- pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1203–6.
- [58]. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117:2783–90.
- [59]. Julien Haroche, service de médecine interne 2, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris, 29 mars 2013
<http://media2.parisdescartes.fr/cgi-bin/WebObjects/Mediatheque.woa/?a=MTYzMzA%253D>
- [60]. ALPER M.G, ZIMMERAN L.E, LA PIANA F.G :
 Orbital manifestations of Erdheim-Chester Disease
Trans Am ophtalmol Soc 1983,81 :64-85
- [61]. 24/01/05« SOR SAVOIR PATIENT TEP ».
- [62]. Phair, R. (1997). Development of kinetic models in the nonlinear world of molecular cell biology. *Metabolism*, 46:1489–1495.

- [63]. Bailey, D., Townsend, D., Valk, P., and Maisey, M. (2005). Positron Emission Tomography, Basic Sciences. Springer.
- [64]. Zaidi, H. and Koral, K. (2004). Scatter modelling and compensation in emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31:761–782.
- [65]. Tarantola, G., Zito, F., and Gerundini, P. (2003). PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J Nucl Med*, 44:756– 769.
- [66]. Defrise, M., Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Michel, C., Sibomana, M., and Newport, D. F. (1997). Exact and approximate rebinning algorithms for 3-d pet data. *IEEE Trans Med Imaging*, 16:145–158.
- [67]. Defrise, M., Kinahan, P., and Michel, C. (2005). Positron Emission Tomography: Basic Sciences, chapter Image Reconstruction Algorithms in PET, page 63. Springer.
- [68]. Reske SV, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary consensus conference, “Onko-PET III”. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1707-1723.
- [69]. J. Haroche ^a, L. Arnaud ^a, Z. Malek ^b, P. Maksud ^b, F. Archambault ^b, A. Kas ^b, P. Cacoub ^a, J.-C. Piette ^a, Z. Amoura, *Iconographie Professeur N. Ben Rais groupe hospitalier Pitié- Salpêtrière, Paris*, 10.1016/j.revmed.2008.03.049
- [70]. Miyachis, Kobayashi T, Takahashi T, Saito K, Hashizume Y, Sugita K
An Intracranial Mass Lesion in Systemic Xanthogranulomatosis: case Report.
Neurosurgery 1990, 27 (5): 822-826

- [71]. Cas Clinique: patiente hospitalisée dans le service de médecine interne B2 de l'HMI MV Rabat le 11 septembre 2002.
- [72]. EMC consulte La maladie d'Erdheim-Chester: à propos d'un cas H. Guerrouj, N. Ben Rais
Revue de Médecine Nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique-
Service de médecine nucléaire Ibn Sina Rabat Vol. 31 - N° 3 - p. 114-
117
- [73]. *Iconographie Professeur N. Ben Rais* Cas clinique, Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris (dossier n° 250264)
- [74]. *Iconographie Professeur N. Ben Rais* Cas clinique, Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris (dossier n° 247418)

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

قيمة TEP في أمراض Chester-Erdheim

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد بل لحسن

المزودة في 11 غشت 1986 بالقبطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: Chester-Erdheim - منتج صيدلاني مشع - التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني - $^{18}\text{F-FDG}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

السيدة: نزهة بن الرايس عواد

أستاذة في الطب النووي والفيزياء الحيوية

السيد: عماد غفير

أستاذ مبرز في الطب النووي والفيزياء الحيوية

السيدة: حسناء كروج

أستاذة مبرزة في الطب النووي والفيزياء الحيوية

السيدة: منى معمر

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

أعضاء