

LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP) EN PEDIATRIE : INDICATIONS ACTUELLES ET PERSPECTIVES

Dr Bénédicte JONCA et Dr Isabelle KELLER, service de Médecine Nucléaire, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Paris

Plan :

1. Introduction

1.1 Principes généraux sur la TEP

1.2 Réalisation pratique et particularités de la bio-distribution du 18F-FDG chez l'enfant

2. La TEP en oncologie pédiatrique

2.1 Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

2.2 Ostéosarcome, sarcome d'Ewing et autres sarcomes

2.3 Neuroblastome

2.4 Histiocytoses

2.5 Tumeurs malignes des gaines nerveuses chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1

3. Les indications non oncologiques de la TEP en pédiatrie

4. Conclusion

5. Références bibliographiques

1. Introduction :

La TEP/TDM (tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie) est aujourd'hui un outil diagnostique essentiel. Cette technique d'imagerie hybride fournit à la fois des informations morphologiques (via la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance

magnétique à laquelle elle est couplée), mais permet également l'exploration de processus physiologiques et pathologiques. Si son utilisation est solidement établie en oncologie, mais aussi dans les pathologies inflammatoires, infectieuses ou métaboliques chez l'adulte, les indications chez l'enfant sont plus rares ou parfois moins bien définies.

Plusieurs facteurs inhérents à la pratique pédiatrique concourent à cette situation : la difficulté à mettre en œuvre des essais multicentriques et de grande envergure liée à la rareté des tumeurs et des maladies inflammatoires ou métaboliques chez l'enfant, mais également et à juste titre, un principe de parcimonie dans le nombre d'examen réalisé chez l'enfant et une vigilance accrue quant à l'exposition aux rayonnements ionisants en raison de leur plus grande radiosensibilité. De nombreux protocoles ont été établis et des développements technologiques récents permettent aujourd'hui de limiter toujours plus la dosimétrie des examens de médecine nucléaire pédiatrique en général et de la TEP en particulier (1–3).

L'objectif de ce texte est de faire une présentation de l'utilisation et de l'apport de la TEP en pédiatrie. Il sera question des principales indications oncologiques et non oncologiques, à l'exception de l'imagerie cérébrale.

1.2 Généralités sur la TEP :

La TEP est une méthode d'imagerie fonctionnelle qui repose sur l'utilisation d'un traceur/vecteur marqué par un élément radioactif émetteur de positons, l'ensemble [traceur/vecteur + élément radioactif] constituant le radiotracteur.

Il existe plusieurs radiotraceurs permettant chacun d'explorer différentes voies métaboliques ou de se fixer sur certains récepteurs caractéristiques de la cellule tumorale. Le radiotracteur plus ancien et le plus connu est le (¹⁸F)fluoro-desoxy-glucose ou ¹⁸F-FDG qui reste encore aujourd'hui le plus utilisé en routine.

Le FDG est un analogue du glucose et va donc suivre les mêmes voies métaboliques. Il est transporté dans les cellules normales ou malignes via le système transmembranaire GLUT. Une fois internalisé dans la cellule, il est converti en FDG-6-phosphate par une hexokinase. Contrairement au glucose, il ne subit pas les réactions enzymatiques suivantes dans le cycle de la glycolyse et se retrouve piégé dans les cellules en raison de la charge négative du groupe phosphate sur le FDG-6-phosphate. L'utilisation du FDG en oncologie repose sur le fait que les cellules normales ne métabolisent pas le FDG de la même façon que les cellules tumorales. Il existe dans les cellules tumorales un nombre accru de transporteurs transmembranaires du glucose et une augmentation de l'activité de l'hexokinase qui explique que le FDG s'accumule de façon préférentielle (**Figure 1**). L'accumulation intracellulaire du FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales. Elle s'observe également au niveau des macrophages et des lymphocytes activés ou de toutes les cellules ayant une forte activité de prolifération. L'intensité de la captation du radiotracteur va donc dépendre à la fois de la présence de cellules tumorales mais aussi de la nature du micro-environnement tumoral. Celui-ci peut participer à amplifier la captation du traceur en fonction de sa cellularité, de la fraction de cellules proliférantes, de la viabilité cellulaire (il n'y a peu ou pas de fixation dans les zones de nécrose) et de la présence de lymphocytes ou macrophages activés.

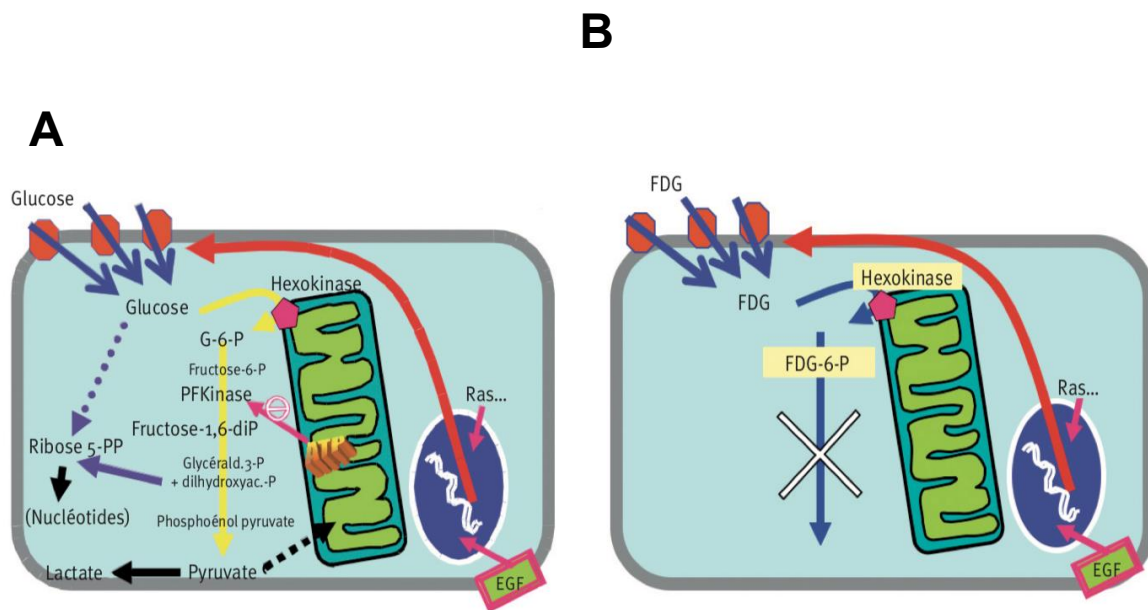


Figure 1 : Métabolisme intra-cellulaire du FDG.

A) Dans les cellules en phase de division, deux types de modification permettent l'augmentation de la glycolyse aérobie : des modifications enzymatiques, portant essentiellement sur l'hexokinase et la phosphofructokinase, permettent l'échappement aux rétrocontrôles négatifs de la glycolyse (en particulier l'effet de l'ATP) et l'augmentation de la synthèse des transporteurs GLUT1 du glucose. Les modifications enzymatiques dépendent principalement du métabolisme énergétique de la cellule alors que l'expression des transporteurs GLUT1 est très dépendante du cycle cellulaire et de la prolifération.

B) Le fluoro-2-déoxyglucose (FDG), est un analogue du glucose. Il va donc être reconnu par les mêmes transporteurs membranaires et être ensuite phosphorylé comme le glucose, pour donner du FDG-6-phosphate. Une fois sous cette forme, le FDG-6-phosphate ne sera plus reconnu par les enzymes de la glycolyse ou les transporteurs GLUT. Il va donc se retrouver piégé dans la cellule et s'accumuler. Schéma extrait de *Modern imaging of aggressive lymphomas: contribution of positron emission tomography (PET) using (fluorine 18)-fluorodesoxyglucose ([18F]-FDG)*, J.P. Vuillez, *Correspondances en Onco-hématologie - Vol. III - n° 2 - avril-mai-juin 2008*.

Les principaux radiotraceurs utilisés en pédiatrie et dont il sera question par la suite sont présentés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Quelques radio-traceurs TEP pouvant être utilisés en pédiatrie d'après (4)

Radiotraceurs	Voie(s) métabolique(s)/récepteurs exploré (es)	Indications
¹⁸ F-FDG	Métabolisme du glucose	Tumeurs cérébrales, des tissus mous et des os, lymphomes hodgkinien et non hodgkinien, neuroblastome
¹⁸ F-Fcholine	La choline est un composant essentiel des phospholipides, qui sont des constituants fondamentaux des membranes cellulaires.	Exploration des hyperparathyroïdies primaires
¹⁸ F-FDOPA	Densité des récepteurs, transporteurs dopaminergiques et métabolisme de la dopamine	Insulinome Phéochromocytome et paragangliomes Neuroblastome Tumeurs neuro-endocrines Tumeurs cérébrales pour faire la différence entre cicatrices post thérapeutique et récidives
⁶⁸ Ga-DOTA-NOC/TOC/TATE	Récepteurs de la somatostatine	Neuroblastome Tumeurs neuro-endocrines

L'une des forces de l'imagerie TEP est par ailleurs de donner accès à des informations quantitatives corrélées à l'activité métabolique des lésions. En pratique, deux paramètres pertinents sont fréquemment utilisés : l'activité métabolique de la tumeur exprimée par le Standardized Uptake Value (SUV) et le volume tumoral métaboliquement actif (VMT).

Le SUV est le rapport de la concentration de radiotraceur dans la région tumorale sur l'activité totale injectée au moment de l'acquisition, elle-même normalisée par le volume du patient. Il est déterminé selon la formule classique : $SUV = \frac{\text{concentration radioactive (kBq / L)} \times V}{\text{activité injectée (kBq)}}$. Si on considère que le patient est constitué majoritairement d'eau (dont la masse volumique est égale à 1 kg/L), alors le volume dans l'équation peut être remplacé par la masse du patient en kilogrammes.

Le SUV est un paramètre facilement mesurable et disponible sur toutes les consoles. Toutefois il est sensible aux variations de la région tumorale d'intérêt et des paramètres d'acquisitions des images : délai entre injection et acquisition, respect du jeûne avant l'examen, système d'acquisition, paramètres de reconstruction et corrections réalisées sur les images. Il existe plusieurs indices de SUV, les plus utilisés étant le SUV_{mean}, SUV_{peak} et le SUV_{max}. Le SUV_{mean} correspond au SUV « moyen » dans une région d'intérêt tracée par l'utilisateur. Le

SUVpeak correspond au SUV « moyen » dans une région d'intérêt de 1mL (toujours le même nombre de voxels quelque soit la tumeur). Enfin, le SUVmax, qui est toujours l'indice le plus utilisé actuellement correspond à la valeur du SUV pour le pixel le plus intense de la région d'intérêt.

La détermination du VMT nécessite au préalable de délimiter ou segmenter la région tumorale. Pour la mesure du volume métaboliquement actif, les guidelines de l'European Association of Nuclear Medicine, préconisent d'utiliser la méthode par seuillage à partir du SUVmax, avec un seuil à 41% du SUVmax pour les tumeurs solides (5).

A partir du VMT et du SUV, on peut calculer la glycolyse totale de la lésion (TLG), qui correspond à la somme de l'ensemble des volumes métaboliques tumoraux chacun normalisé par l'activité de glycolyse dans la région tumorale. $TLG = \sum VTM \times SUV_{mean}$.

1.2 Réalisation pratique et particularités de la bio-distribution du ¹⁸F-FDG chez l'enfant :

Il existe des caractéristiques propres à l'enfant à prendre en compte quand on réalise un examen d'imagerie nucléaire en pédiatrie.

Sur le plan pratique, les activités de radio-pharmaceutiques administrées ont été déterminées en tenant compte de la quantité d'énergie absorbée par unité de masse corporelle, de l'instrumentation, du type d'examen et de sa durée. Des activités trop élevées (qui n'améliorent pas la sensibilité ou la précision de l'examen) ou trop faibles (qui ne permettent pas un examen adéquat) doivent être considérées comme des expositions aux rayonnements inutiles. Dans le but d'harmoniser les pratiques, les groupes de travail de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire et de la Société de Médecine Nucléaire et d'Imagerie Moléculaire ont édités récemment des recommandations sur la réalisation des différents examens de médecine nucléaire chez l'enfant. Dans ces recommandations sont précisées les activités de radio-pharmaceutiques à injecter en fonction du poids et de l'âge (6).

Concernant le ¹⁸F-FDG sa biodistribution chez les enfants diffère, sur certains points, de celle des adultes et ces différences ont été bien documentées. Un certain nombre de variantes physiologiques sont couramment rencontrées et doivent être connues afin d'éviter les erreurs d'interprétation.

Un hypermétabolisme léger à modéré est généralement observé sur les végétations, les amygdales, le palais mou et sur la base de la langue en raison de l'activité physiologique des tissus lymphatiques dans l'anneau de Waldeyer. Dans le cas particulier des enfants de moins de 10 ans, une absorption très intense peut être observée à ce niveau et ne doit pas être interprétée à tort comme pathologique surtout si la fixation est bilatérale et symétrique. L'absorption dans les glandes salivaires est variable mais reste généralement peu intense.

Une absorption diffuse et homogène dans le thymus est courante chez les enfants et s'observe parfois chez les adolescents. Un « rebond thymique » est fréquemment observé après une chimiothérapie et pour conclure à un aspect physiologique, l'hypermétabolisme doit être homogène et diffus sur la TEP/TDM au ^{18}F -FDG post-thérapeutique. Parfois, on peut observer du tissu thymique dans le médiastin supérieur qui est situé un peu à distance de la glande principale.

Au niveau du squelette, la fixation physiologique sur les cartilages de croissance est bien visible et facile à reconnaître. La fixation physiologique du radiotracer par la moelle osseuse hématopoïétique est homogène et généralement moins intense que la fixation hépatique. Comme chez l'adulte, une augmentation de l'hypermétabolisme de la moelle osseuse et/ou de la rate peut être observée après une chimiothérapie ou administration de facteurs de croissance hématopoïétique et se résout généralement dans un délai de 4 semaines après l'administration du traitement.

Enfin, le phénomène de fixation du ^{18}F -FDG par la graisse brune est plus fréquent chez les enfants que chez les adultes. Ces fixations sont généralement bilatérales et symétriques mais des cas de fixations focales à l'origine de faux positifs ont été décrites notamment dans le lymphome de Hodgkin (7).

Une première stratégie simple et systématiquement mise en œuvre pour limiter ce phénomène est de maintenir la pièce chauffée pendant la période de repos suivant l'injection du radiotracer. Une prémédication peut être utilisée si l'enfant a présenté une fixation intense sur la graisse brune lors d'examens antérieurs. Le propranolol ou une dose modérée de diazépam par voie orale peuvent être proposés en première intention. La dose recommandée, la voie et le moment d'administration sont détaillés dans les dernières recommandations éditées par l'EANM (6).

2. LA TEP/TDM EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

2.1 Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) :

Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) est fréquent à l'adolescence et est très avide pour le ^{18}F -FDG. Dans les différentes études réalisées, la sensibilité par patient de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG était comprise entre 97 et 100% (8,9).

La TEP/TDM au ^{18}F -FDG est maintenant réalisée de façon systématique pour la stadification initiale des LHc de l'enfant. C'est un examen très sensible pour la détection des atteintes ganglionnaire, y compris splénique, et extra-ganglionnaire. Elle est à l'origine d'un changement de stade et/ou de groupe de traitement chez 10-23% des enfants (8).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'anneau de Waldeyer et les ganglions cervicaux postérieurs peuvent être difficiles à interpréter chez les enfants sur la seule TEP/TDM au ¹⁸F-FDG. En effet, les enfants sont fréquemment sujets à des infections virales et bactériennes des voies respiratoires supérieures. L'association avec l'IRM (couplée à la TEP ou réalisée dans un second temps) peut être dans ces cas très utile pour faire la part des choses entre une atteinte liée au lymphome et une atteinte inflammatoire réactionnelle (10).

La TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est également un examen très performant pour la mise en évidence d'une atteinte ostéo-médullaire de telle sorte que les biopsies ostéo-médullaires ne sont plus réalisées de manière systématique dans le LHc. En 2021, une méta-analyse a comparé les performances de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG et de la biopsie ostéo-médullaire pour la détection de l'atteinte osseuse et ostéo-médullaire chez les patients pédiatriques atteints de lymphomes. Neuf études ont été incluses : quatre portant uniquement sur le LHc, une uniquement sur des patients atteints de LNH, et quatre avec un mélange de patients atteints de LHc et de LNH. Le nombre total de patients inclus était de 1640, dont 326 avec une atteinte de la moelle osseuse. La sensibilité combinée et la spécificité de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG étaient respectivement de 0,97 (IC à 95 % : 0,93–0,99) et de 0,99 (IC à 95 % : 0,98–0,99). La sensibilité combinée et la spécificité de la biopsie de moelle osseuse étaient de 0,44 (IC à 95 % : 0,34–0,55) et de 1,00 (IC à 95 % : 0,92–100) (11).

La TEP/TDM au ¹⁸F-FDG a aussi un rôle important dans la détermination précise des cibles si une radiothérapie est envisagée après chimiothérapie. Enfin, disposer d'un examen TEP/TDM au ¹⁸F-FDG initial de référence, avant le début de la chimiothérapie, facilite l'interprétation de la ou des TEP/TDM au ¹⁸F-FDG de suivi : l'apparition d'un ou plusieurs(x) nouveau(x) foyer(s) alors que les sites initiaux sont en bonne réponse, indiquant en priorité la présence d'atteintes inflammatoires ou infectieuses non suspectes (12).

La TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est devenue un outil décisionnel pour l'évaluation de la réponse thérapeutique dans le LHc de l'enfant, en complément de l'évaluation de la réponse morphologique (8). En France chez l'enfant, cette évaluation se fait toujours dans un cadre protocolaire. Dans les différents protocoles aujourd'hui en cours dans le LHc il existe toujours une évaluation en TEP/TDM au ¹⁸F-FDG de la réponse « précoce » c'est-à-dire après 2 cycles de chimiothérapie, son intérêt ayant été démontré par plusieurs études (8,13).

Tirant parti de la grande sensibilité de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG, on propose aujourd'hui aux patients « bons répondeurs » à 2 cures une désescalade thérapeutique. L'objectif étant de limiter à long terme le risque de cancer ou de pathologie radio et/ou chimio-induite (14–16).

L'évaluation de la réponse thérapeutique en TEP/TDM au ¹⁸F-FDG s'appuie sur des critères qui ont évolué au fil du temps (12,17–19) et est actuellement basée sur les critères de Lugano qui utilise pour l'évaluation en TEP l'échelle visuelle de Deauville, établie en 2009 et résumée dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Echelle visuelle de Deauville d'après (19)

Score	Résultats de la TEP/TDM au ¹⁸ F-FDG
1	Absence de lésion significativement hypermétabolique (= individualisable du bruit de fond)
2	Lésion hypermétabolique ≤ bruit de fond médiastinal
3	Bruit de fond médiastinal ≤ lésion hypermétabolique ≤ bruit de fond hépatique
4	Lésion hypermétabolique dont la fixation est modérément supérieure à celle du foie
5	Lésion hypermétabolique dont la fixation est fortement supérieure à celle du foie et/ou progression avec apparition de nouvelle lésion hypermétabolique

L'introduction de l'immunothérapie pour le LHc a conduit en 2016 à une révision des critères de Lugano pour l'évaluation de la réponse thérapeutique (20). La modification la plus importante entre les critères de réponse au lymphome à immuno-modulation (LYRIC) et Lugano est l'introduction d'une nouvelle catégorie de réponse : la réponse indéterminée. Il s'agit de prendre en compte des profils de réponse qui ont été observés chez les patients sous immunothérapie dans les tumeurs solides et les hémopathies (réponse dissociée, réponse retardée et pseudo-progression notamment) et qui pourraient être confondus avec une progression vraie de la maladie.

En pratique ces nouvelles modalités de traitement invitent à un changement complet de paradigme dans l'interprétation de la réponse thérapeutique et des études sont nécessaires, chez l'enfant et chez l'adulte, pour valider et standardiser l'utilisation de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG dans ce contexte. Il apparaît qu'au-delà du score de Deauville et de la mesure du SUV, d'autres métriques pourraient jouer un rôle important dans l'évaluation pronostique chez les patients sous immunothérapie, notamment le volume métabolique tumoral total ou VMT (21).

Le suivi des enfants pris en charge pour un LHc s'appuie à la fois sur l'examen clinique et l'imagerie en privilégiant les modalités les moins irradiantes (échographie et IRM). Ainsi la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG n'est jamais indiquée pour la surveillance systématique. Le risque de rechute étant le plus élevé dans les deux premières années suivant le diagnostic, le protocole EuroNet prévoit une surveillance clinique, plus ou moins associée à des examens d'imagerie, tous les 3 à 6 mois pendant les 2 ans, le suivi pouvant être espacé par la suite.

La TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est indiquée en cas de rechute suspectée ou documentée histologiquement. Dans le cas du LHc réfractaire ou en rechute, la réalisation d'une TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est conseillée en particulier dans le bilan avant autogreffe si celle-ci est envisagée.

En effet une TEP négative après chimiothérapie de rattrapage et avant autogreffe est prédictive d'une survie sans progression plus élevée (22).

Les lymphomes non hodgkinien (LNH) sont plus fréquents chez les enfants que le LHc (23). Les sous-types les plus fréquents chez les patients pédiatriques sont le lymphome de Burkitt, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome lymphoblastique et le lymphome anaplasique à grandes cellules (24). Avec l'âge on observe une augmentation de l'incidence des lymphome de bas grade et des lymphomes T (25).

En 2015, une stadification révisée des LNH a été proposée (26) ne considérant pas que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG apporte une plus-value par rapport à la TDM seule ou à l'IRM.

L'utilisation de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG intermédiaire pour prédire la survie globale ou la survie sans progression chez les patients pédiatriques suivis pour un LNH reste controversée et il existe très peu d'étude clinique de grande envergure sur ce sujet (27). Certaines équipes choisissent cependant dans des cas très précis d'utiliser la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour la stadification initiale ou l'évaluation thérapeutique.

2.2 Les sarcomes :

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse pédiatrique la plus fréquente. Les sites de dissémination secondaire les plus fréquents sont les os et les poumons. La TEP/TDM au ^{18}F -FDG est plus sensible que la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses (28–30).

Le scanner thoracique dédié reste l'examen de référence pour la recherche de métastase pulmonaire, la TEP/TDM au ^{18}F -FDG ayant une sensibilité plus faible pour la détection des métastases pulmonaires infra-centimétriques (31,32).

La TEP/TDM au ^{18}F -FDG peut également être intéressante pour la détection d'une rechute sur le site opératoire où l'IRM peut parfois être mis en défaut du fait d'artéfacts péri-prothétiques (33).

Une bonne réponse histo-pathologique, avec plus de 90 % de nécrose après une chimiothérapie néoadjuvante, est prédictive d'une réponse favorable au traitement. L'utilisation de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour évaluer la réponse au traitement néo-adjuvant a été étudiée. Dans deux études, une diminution significative de la captation du ^{18}F -FDG entre le début du traitement et la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante est un prédicteur indépendant de la réponse histo-pathologique (34,35).

Toutefois l'utilisation de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour l'adaptation de la stratégie thérapeutique chez les enfants « mauvais répondeurs » à la chimiothérapie néo-adjuvante doit encore être précisée (31,36).

Le sarcome d'Ewing est la deuxième tumeur osseuse la plus fréquente chez les enfants et les adolescents. Il affecte non seulement les os mais également les tissus mous adjacents. Vingt-cinq pour cent des patients ont déjà une maladie métastatique au moment du diagnostic, les sites les plus fréquemment touchés étant les poumons, les os et la moelle osseuse (34).

Plusieurs études ont montré que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG est supérieure à la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses dans le sarcome d'Ewing.

Dans une étude portant sur 38 patients atteints de sarcome d'Ewing, la sensibilité et la spécificité étaient de 1,00 et 0,96 pour la TEP/TDM au ^{18}F -FDG contre 0,68 et 0,87 pour la scintigraphie osseuse (37). Une autre étude, plus petite, a montré que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG détectait des métastases osseuses chez 11 des 12 patients présentant des métastases osseuses. Le seul faux négatif correspondait à une lésion osseuse sclérotique. En comparaison, la scintigraphie osseuse détectait des métastases osseuses chez seulement 9 des 12 patients, les trois faux négatifs correspondant à des patients présentant des lésions osseuses purement lytiques sans réaction ostéoblastique périphérique (38).

Une méta-analyse incluant 31 études et 735 patients a révélé que la sensibilité globale de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour la détection des métastases osseuses était de 83,9 % (IC à 95 % : 70,5–91,9 %) et la spécificité globale était de 93,2 % (IC à 95 % : 86,9–96,6 %). La sensibilité globale pour la détection des métastases ganglionnaires était de 79,3 % (IC à 95 % : 58,7–91,2 %) et la spécificité était de 97,9 % (IC à 95 % : 93,5–99,3 %). Sans surprise, la sensibilité globale pour la détection des métastases pulmonaires était plus faible égale à 76,1 % (IC à 95 % : 61,4–86,5 %), et la spécificité globale était de 92,4 % (IC à 95 % : 86,3–95,9 %) (39).

Enfin, une étude multicentrique prospective, qui incluait 46 patients pédiatriques atteints de sarcomes (dont n = 23 sarcome d'Ewing) a comparé les performances diagnostiques de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG à une stratégie combinant plusieurs modalités d'imagerie (échographie, scanner, IRM et scintigraphie osseuse). La TEP/TDM au ^{18}F -FDG était aussi efficace dans la détection de la tumeur primitive (précision de 100%) que ces modalités d'imagerie combinées. La TEP était supérieure à la combinaison de ces différents examens pour la détection de l'atteinte ganglionnaire (sensibilité de 95% contre 25%, respectivement) et des lésions osseuses secondaires (sensibilité de 90% contre 57%, respectivement), tandis que le scanner était plus fiable que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour la détection des métastases pulmonaires (sensibilité de 100% contre 25%, respectivement) (40).

Ces performances de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG et notamment sa sensibilité pour la détection de l'atteinte osseuse ont fait suggérer à certains auteurs qu'en cas de TEP/TDM au ^{18}F -FDG négative il pourrait être possible de surseoir à la réalisation systématique de biopsie ostéo-médullaire (41–43).

La TEP/TDM au ^{18}F -FDG est recommandée dans le bilan de la rechute. Une méta-analyse de 5 études portant sur 123 patients a révélé que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour le diagnostic de rechute présentait une sensibilité globale de 93 % (IC à 95 % : 83–98 %) et une spécificité globale de 95 % (IC à 95 % : 80–96 %) (44).

La validité de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour prédire la réponse au traitement et le pronostic doit être encore précisée car les résultats des différentes études, toutes rétrospectives et avec un effectif faible, sont pour l'instant discordants. Certaines métriques comme le TLG pourraient être associées au pronostic (45–49).

Un autre radiotracer TEP, le ^{18}F - fluorure de sodium (^{18}F -FNa) est utilisé chez l'adulte pour l'exploration des tumeurs osseuses primitives. Le ^{18}F -FNa est un traceur du métabolisme osseux qui reflète la vascularisation et le remodelage osseux comme la scintigraphie osseuse. Les performances de la TEP/TDM au ^{18}F -FNa comparativement à la scintigraphie osseuse sont meilleures en terme de résolution spatiale et de rapport signal sur bruit. La TEP/TDM au ^{18}F -FNa présente toutefois les mêmes inconvénients que la scintigraphie osseuse à savoir une faible spécificité, un manque de performance pour la détection de lésions osseuses lytiques ou intra-médullaires pures et une absence d'utilité dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique car une lésion ayant répondu peut continuer à capter le FNa, parfois même davantage, du fait de la réaction ostéoblastique des lésions osseuses cicatricielles. De plus, la TEP/TDM au ^{18}F -FNa ne permet pas de détecter l'atteinte tumorale extra osseuse (50).

Le rôle du ^{18}F -FNa dans les tumeurs osseuses primitives en pédiatrie n'est pas bien établi (51,52).

Le rhabdomyosarcome est le sarcome des tissus mous le plus fréquent chez les enfants et les adolescents, il peut donner des métastases ganglionnaires, pulmonaires, osseuses et ostéo-médullaires. En 2021, une revue Cochrane a évalué les performances de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG dans la stadification du rhabdomyosarcome. Cette méta-analyse basée uniquement sur deux études totalisant 36 patients, a conclu qu'il n'y avait pas de preuves suffisantes pour recommander la TEP/TDM au ^{18}F -FDG dans cette indication (53).

Le groupe d'étude européen sur les sarcomes des tissus mous a récemment publié une étude comparant les performances de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG à une combinaison d'autres modalités d'imagerie (incluant l'imagerie par résonance magnétique, la TDM thoracique et la scintigraphie osseuse) pour la stadification initiale chez 118 enfants atteints de rhabdomyosarcome métastatique. Dans cette étude, la TEP/TDM au ^{18}F -FDG a montré une sensibilité plus élevée que la combinaison des autres modalités d'imagerie pour la détection des atteintes ganglionnaires loco-régionales (96,2% contre 78,5%, valeur de $P = 0,0013$) ou à distance (94,8% contre 79,3%, valeur de $P = 0,0242$), mais une sensibilité plus faible pour la détection des lésions pulmonaires (79,6% contre 100%, valeur de $P = 0,0025$). Pour les métastases osseuses, la TEP/TDM au ^{18}F -FDG était plus sensible que la scintigraphie osseuse (96,4% contre 67,9%, valeur de $P = 0,0116$). La sensibilité et la spécificité de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pour détecter une atteinte ostéo-médullaire étaient respectivement de 91,8% et 93,8%. Chez quatre patients (3,4%), la TEP/TDM au ^{18}F -FDG a modifié la stadification de la maladie de localisée à métastatique. La conclusion de cette étude était que la TEP/TDM au ^{18}F -FDG pourrait remplacer la scintigraphie osseuse pour la recherche de métastases osseuses (54).

2.3 Le neuroblastome :

Le neuroblastome est la tumeur extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant de moins de 5 ans, et peut exister dès la période anténatale. Son pronostic est souvent sévère, car dans 60 % des cas, il est découvert au stade métastatique.

La scintigraphie à la méta-iodo-benzylguanidine marquée à l'iode-123 (MIBG-I¹²³) est employée depuis près de 40 ans pour le diagnostic positif et le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique (valeur pronostique) et la surveillance après traitement. Elle joue un rôle important dans les décisions thérapeutiques du fait de sa sensibilité (environ 90 % des neuroblastomes fixent la MIBG-I¹²³), de sa spécificité (aucun faux positif tumoral) et de la possibilité de visualiser à la fois les localisations secondaires osseuses et viscérales (55).

Ces dernières années, la substitution de la scintigraphie à la MIBG-I¹²³ par la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG, ou à la ¹⁸F-FDOPA qui est aussi un précurseur de la noradrénaline, a été largement discutée.

A ce jour, la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est recommandée chez les enfants présentant une maladie ne fixant pas la MIBG-I¹²³ ou en cas de captation hétérogène des lésions neuroblastiques ce qui peut être observé dès le diagnostic ou en cours de traitement (56). Une forte avidité de la tumeur pour le ¹⁸F-FDG pourrait être associée à des marqueurs pronostiques plus défavorables, tels qu'une amplification de N-MYC (57). Il a toutefois une sensibilité plus faible pour la détection de certaines localisations secondaires, en particulier celles de la base du crâne et de la voûte du crâne.

La L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) est un précurseur de la dopamine et peut être marquée avec le ¹⁸F pour former la ¹⁸F-fluoro-DOPA (¹⁸F-F-DOPA). La ¹⁸F-F-DOPA est activement transportée dans les cellules via le système du grand transporteur d'acides aminés neutres 1 (LAT1) et convertie dans la cellule en [F]fluorodopamine par l'enzyme L-amino acide décarboxylase (AADC). Dans le neuroblastome, la capture de la ¹⁸F-F-DOPA par les cellules tumorales est due à un transport intracellulaire accru et à une activité accrue de l'AADC (56).

Dans plusieurs études la TEP/TDM à la ¹⁸F-F-DOPA avait une meilleure sensibilité que la scintigraphie à la MIBG-I¹²³ pour la détection des lésions osseuses et extra-osseuse (58,59). Cependant il y a actuellement peu de publication concluant à sa valeur pronostique et de ce fait aucune recommandation internationale ne conseille aujourd'hui une substitution de la MIBG-I¹²³ par la TEP/TDM à la ¹⁸F-F-DOPA dans le neuroblastome.

Les radiotraceurs ciblant les récepteurs de la somatostatine pourrait également être utile quand la tumeur ne fixe pas la MIBG-I¹²³. 77 à 89 % des cellules neuroblastiques expriment des récepteurs de la somatostatine (60). Par ailleurs, la présence de niveaux élevés de récepteurs de la somatostatine est corrélée à une meilleure survie (61). La sensibilité de la TEP aux analogues de la somatostatine était meilleure dans cette étude que la scintigraphie à la MIBG-I¹²³ notamment pour détecter les métastases dans les tissus mous et les localisations osseuses de petite taille (62).

En outre la TEP aux analogues de la somatostatine est intéressante pour son potentiel théranostique car elle permet en cas de maladie réfractaire, de faire en même temps le bilan de la maladie et la sélection des potentiels candidats à un traitement par radiothérapie interne vectorisée aux analogues de la somatostatine (63,64).

La méta-¹⁸F-fluorobenzylguanidine (¹⁸F-mFBG) a un mécanisme d'absorption similaire à celui de la MIBG-I¹²³ (56). Ce radiotracteur toujours en cours d'évaluation pourrait révolutionner l'imagerie du neuroblastome car il présente comme avantage la possibilité de réaliser l'imagerie en une seule journée (contre deux jours pour la scintigraphie à la MIBG-I¹²³) avec une acquisition d'image de moins de 20 minutes pour une imagerie corps entier (contre parfois 2 heures et plus pour une scintigraphie à la MIBG-I¹²³), un meilleur rapport signal sur bruit, une meilleure résolution spatiale et une meilleure détection des lésions osseuses et extra-osseuses. Deux études prospectives réalisées chez des enfants atteints de neuroblastome en rechute ou réfractaire ont été publiées récemment et confirment le caractère très prometteur de ce nouveau traceur (65).

2.4 Histiocytoses

L'histiocytose Langerhansienne (HL) est la plus fréquente des histiocytoses (66).

C'est une maladie dont la présentation est polymorphe avec des patients pouvant présenter des lésions solitaires ou des atteintes disséminées. Il existe une atteinte préférentielle du squelette (78 à 90% des cas), de la peau (30%) et enfin de l'hypophyse (25% des patients). D'autres organes peuvent être touchés comme le foie, le système hématopoïétique, les poumons (15%) et les ganglions lymphatiques (67).

L'utilisation de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG a considérablement augmenté ces dix dernières années et elle est aujourd'hui recommandée par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pour la stadification initiale et l'évaluation de la réponse thérapeutique (68).

De nombreuses études ont souligné l'intérêt et les très bonnes performances de la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG lors du bilan initial (69–73). Sans surprise, la TEP/TDM au ¹⁸F-FDG pouvait être mise en défaut dans la détection de nodules pulmonaires infra-centimétriques ou de petites lésions de la voute ou de la base du crâne.

La maladie de Rosai-Dorfman est une maladie qui affecte principalement les enfants et elle se présente sous la forme d'une poly-adénopathie. Les atteintes extra-ganglionnaires sont observées chez 40% des patients et concernent principalement les cavités nasales et sinusiennes (11%), la peau (dans 10% des cas sous forme de masses sous cutanées), les os (5 à 10%) et dans une moindre mesure le poumon, le rétropéritoine, l'appareil uro-génital et le système nerveux central (moins de 5% des cas). La TEP/TDM au ¹⁸F-FDG est intéressante pour caractériser et faire le bilan d'extension de la maladie avec les mêmes limites que sont la détection de micronodules pulmonaires et d'une atteinte de la base et de la voute du crâne (74,75).

2.5 Tumeurs malignes des gaines nerveuses chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1)

La NF1 également connue sous le nom de maladie de von Recklinghausen, présente un risque de dégénérescence des neurofibromes bénins en tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) (76).

Les MPNST peuvent métastaser dans 39% des cas, représentant 25% de la mortalité dans cette population.

Dans cette indication la TEP/TDM au ^{18}F -FDG éventuellement couplée à une IRM peut être très intéressante pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes (77).

Une méta-analyse récente comparant la TEP/TDM au ^{18}F -FDG et l'IRM pour le diagnostic des MPNST chez les patients atteints de NF1 retrouvait une meilleure sensibilité de la TEP (0,99 contre 0,85 pour l'IRM) mais une spécificité nettement inférieure (0,53 contre 0,85 pour l'IRM) (78).

Afin d'augmenter la spécificité de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG, plusieurs valeurs seuils de SUV, de ratio SUV/foie ont été proposées. Ces résultats nécessitent encore d'autres investigations car ils dépendent en partie des conditions de réalisation de l'examen et sont difficilement extrapolables d'une étude à l'autre (79–82).

3. Indications non oncologiques de la TEP en pédiatrie :

Dans l'hyperinsulinisme congénital, la TEP ^{18}F -F-DOPA permet de différencier les formes focales des formes diffuses. Elle est l'examen de référence pour la localisation des formes focales. Elle a remplacé les techniques invasives qui reposaient sur le cathétérisme pancréatique avec prélèvements étagés d'insuline. Sa sensibilité dans les formes focales est de 85%-89% (87-89)

Certaines équipes réalisent la TEP ^{18}F -F-DOPA couplée avec un scanner avec injection de produit de contraste iodé pour visualiser les principaux axes vasculaires péri-pancréatiques.

Le ^{68}Ga -NODAGA-Exendin-4 est un traceur prometteur ; sa sensibilité semble meilleure que la ^{18}F -F-DOPA (87) et sa dosimétrie plus favorable (90).

L'utilisation de la TEP en pédiatrie hors affection oncologique est encore aujourd'hui marginale. En pratique, la plupart des processus infectieux, inflammatoires et auto-immuns détectés en imagerie TEP/TDM au ^{18}F -FDG sont de découverte fortuite et ne constituaient pas en eux-mêmes l'indication de l'examen.

Cependant les bonnes performances de la TEP/TDM au ^{18}F -FDG chez l'adulte dans ces indications et des études pédiatriques rétrospectives récentes, suggèrent que cet examen pourrait être pertinent chez l'enfant notamment en cas de suspicion de vascularite (maladie de Kawasaki ou maladie de Takayasu à début précoce) ou dans l'exploration de fièvre d'origine indéterminée (83–86).

Une autre application prometteuse hors oncologie de la TEP est l'utilisation de la ^{18}F -choline pour l'exploration de l'hyperparathyroïdie chez les patients pédiatriques à la place de la scintigraphie au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI. *résumé soumis au JFMN 2024 - Détection des parathyroïdes anormales par TEP/TDM 18F-fluorocholine (FCH) : les enfants et adolescents aussi. Sona Balogova, Jules Zhang-Yin, Ophélie Bellisant, Cyrielle Aveline, Bénédicte Jonca, Sabine Irtan, Isabelle Keller-Petrot, Françoise Montravers, Jean-Noël Talbot.*

4. Conclusion

L'utilisation de la TEP en pédiatrie a connu ces dix dernières années une croissance exponentielle notamment grâce à la disponibilité croissante de cet examen, au développement de nouveaux radiotraceurs et aux progrès technologiques qui permettent aujourd'hui une acquisition des images de plus en plus rapide (moins de 15 minutes pour une acquisition corps entier adulte sur les derniers modèles de machine de TEP) tout en réduisant la dosimétrie. Le rôle du médecin nucléaire est de guider le pédiatre dans le choix de la modalité (scintigraphie vs TEP) du radiotraceur et du meilleur moment pour réaliser l'examen.

Le travail restant à faire en pédiatrie est colossal mais les résultats des applications de la TEP à la pédiatrie sont extrêmement prometteurs. Outre l'enjeu crucial de formation des médecins nucléaires aux spécificités de la prise en charge pédiatrique et le développement d'espaces de prise en charge dédiés notamment pour permettre l'accueil des plus petits, il est nécessaire de réaliser dans de nombreux domaines d'application de la TEP en pédiatrie des efforts de validation et de standardisation.

Références bibliographiques :

1. Parisi MT, Bermo MS, Alessio AM, Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Optimization of Pediatric PET/CT. *Semin Nucl Med.* 1 mai 2017;47(3):258-74.
2. Chambers G, Frood R, Patel C, Scarsbrook A. 18F-FDG PET-CT in paediatric oncology: established and emerging applications. *Br J Radiol.* févr 2019;92(1094):20180584.
3. Camoni L, Santos A, Luporsi M, Grilo A, Pietrzak A, Gear J, et al. EANM procedural recommendations for managing the paediatric patient in diagnostic nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2023;50(13):3862-79.
4. Masselli G, De Angelis C, Sollaku S, Casciani E, Gualdi G. PET/CT in pediatric oncology. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;10(2):83-94.
5. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):328-54.
6. Vali R, Alessio A, Balza R, Borgwardt L, Bar-Sever Z, Czachowski M, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric 18F-FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med.* 1 janv 2021;62(1):99-110.

7. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphomas in children. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2007;27(5):1335-54.
8. Kluge R, Kurch L, Georgi T, Metzger M. Current Role of FDG-PET in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Semin Nucl Med.* 1 mai 2017;47(3):242-57.
9. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 2010;51(1):25-30.
10. Kurch L, Mauz-Körholz C, Fosså A, Georgi TW, Kluge R, Bartelt JM, et al. Assessment of Waldeyer's ring in pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma patients—Importance of multimodality imaging: Results from the EuroNet-PHL-C1 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(4):e28903.
11. Li Z, Li C, Chen B, Shi L, Gao F, Wang P, et al. FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg.* 9 août 2021;16(1):482.
12. Cheson BD. PET/CT in Lymphoma: Current Overview and Future Directions. *Semin Nucl Med.* janv 2018;48(1):76-81.
13. Bakhshi S, Bhethanabhotla S, Kumar R, Agarwal K, Sharma P, Thulkar S, et al. Posttreatment PET/CT Rather Than Interim PET/CT Using Deauville Criteria Predicts Outcome in Pediatric Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study Comparing PET/CT with Conventional Imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2017;58(4):577-83.
14. Ingley KM, Nadel HR, Potts JE, Wilson DC, Eftekhari A, Deyell RJ. The Utility of PET/CT in Guiding Radiotherapy Reduction for Children With Hodgkin Lymphoma Treated With ABVD. *J Pediatr Hematol Oncol.* mars 2020;42(2):e87.
15. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, Ammann RA, Anderson RA, Attarbaschi A, et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* janv 2022;23(1):125-37.
16. Mascarin M. Early-stage classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents: when can radiotherapy be safely omitted? *Lancet Oncol.* mars 2023;24(3):196-7.
17. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2010;37(10):1824-33.
18. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* août 2009;50(8):1257-60.
19. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3048-58.
20. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood.* 24 nov 2016;128(21):2489-96.
21. Lyra V, Chatziioannou S, Kallergi M. Clinical Perspectives for 18F-FDG PET Imaging in Pediatric Oncology: Metabolic Tumor Volume and Radiomics. *Metabolites.* 28 févr 2022;12(3):217.
22. Ozuah NW, Dahmouh HM, Grant FD, Lehmann LE, LaCasce AS, Billett AL, et al. Pretransplant functional imaging and outcome in pediatric patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma undergoing autologous transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2018;65(1).

23. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol*. 1 oct 2019;49(11):1545-64.
24. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2015;33(27):2963-74.
25. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2 déc 2016;2016(1):589-97.
26. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2015;33(18):2112-8.
27. Bakhshi S, Radhakrishnan V, Sharma P, Kumar R, Thulkar S, Vishnubhatla S, et al. Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and posttreatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation--a prospective study. *Radiology*. mars 2012;262(3):956-68.
28. Tal AL, Doshi H, Parkar F, Abraham T, Love C, Ye K, et al. The Utility of 18FDG PET/CT Versus Bone Scan for Identification of Bone Metastases in a Pediatric Sarcoma Population and a Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1 mars 2021;43(2):52-8.
29. Byun BH, Kong CB, Lim I, Kim BI, Choi CW, Song WS, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and (99 m)Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma. *Skeletal Radiol*. déc 2013;42(12):1673-81.
30. Liu F, Zhang Q, Zhou D, Dong J. Effectiveness of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma: a meta-analysis of 26 studies. *BMC Cancer*. 5 avr 2019;19(1):323.
31. Harrison DJ, Parisi MT, Shulkin BL. The Role of 18F-FDG-PET/CT in Pediatric Sarcoma. *Semin Nucl Med*. mai 2017;47(3):229-41.
32. Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach Del Prever A, Fagioli F. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 15 déc 2012;59(7):1206-10.
33. Chang KJ, Kong CB, Cho WH, Jeon DG, Lee SY, Lim I, et al. Usefulness of increased 18F-FDG uptake for detecting local recurrence in patients with extremity osteosarcoma treated with surgical resection and endoprosthetic replacement. *Skeletal Radiol*. avr 2015;44(4):529-37.
34. Costelloe CM, Chuang HH, Daw NC. PET/CT of Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *Semin Roentgenol*. oct 2017;52(4):255-68.
35. Younis JA, Al Antably IM, Zamzam M, Salem HT, Zaki EM, Hassanian OA. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in pediatric osteosarcoma. *World J Nucl Med*. 2019;18(4):378-88.
36. Harrison DJ, Parisi MT, Khalatbari H, Shulkin BL. PET with 18F-Fluorodeoxyglucose/Computed Tomography in the Management of Pediatric Sarcoma. *PET Clin*. juill 2020;15(3):333-47.
37. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med*. sept 2000;27(9):1305-11.
38. Ulaner GA, Magnan H, Healey JH, Weber WA, Meyers PA. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? *AJR Am J Roentgenol*. avr 2014;202(4):859-67.

39. Seth N, Seth I, Bulloch G, Siu AHY, Guo A, Chatterjee R, et al. 18 F-FDG PET and PET/CT as a diagnostic method for Ewing sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2022;69(3):e29415.
40. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2007;25(34):5435-41.
41. Ingley KM, Wan S, Vöö S, Windsor R, Michelagnoli M, Saifuddin A, et al. Is It Time to Call Time on Bone Marrow Biopsy for Staging Ewing Sarcoma (ES)? *Cancers*. 29 juin 2021;13(13):3261.
42. Yağci-Küpeli B, Koçyiğit-Deveci E, Adamhasan F, Küpeli S. The Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Childhood Cancers. *J Pediatr Hematol Oncol*. août 2019;41(6):438-41.
43. Kasalak Ö, Glaudemans AWJM, Overbosch J, Jutte PC, Kwee TC. Can FDG-PET/CT replace blind bone marrow biopsy of the posterior iliac crest in Ewing sarcoma? *Skeletal Radiol*. mars 2018;47(3):363-7.
44. Huang T, Li F, Yan Z, Ma Y, Xiong F, Cai X, et al. Effectiveness of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis, staging and recurrence monitoring of Ewing sarcoma family of tumors: A meta-analysis of 23 studies. *Medicine (Baltimore)*. nov 2018;97(48):e13457.
45. Albano D, Dondi F, Schumacher RF, D'Ippolito C, Porta F, Giubbini R, et al. Clinical and Prognostic Role of 18F-FDG PET/CT in Pediatric Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. mars 2020;42(2):e79-86.
46. Annovazzi A, Ferraresi V, Anelli V, Covello R, Vari S, Zoccali C, et al. [18F]FDG PET/CT quantitative parameters for the prediction of histological response to induction chemotherapy and clinical outcome in patients with localised bone and soft-tissue Ewing sarcoma. *Eur Radiol*. sept 2021;31(9):7012-21.
47. Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Michalak E, Chaber R, Pogorzała M, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. févr 2016;18(2):189-95.
48. Bailly C, Leforestier R, Champion L, Thebaud E, Moreau A, Kraeber-Bodere F, et al. Prognostic value of FDG-PET indices for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome in pediatric patients with Ewing sarcoma and osteosarcoma. *PloS One*. 2017;12(8):e0183841.
49. El-Hennawy G, Moustafa H, Omar W, Elkinaai N, Kamel A, Zaki I, et al. Different 18 F-FDG PET parameters for the prediction of histological response to neoadjuvant chemotherapy in pediatric Ewing sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer*. nov 2020;67(11):e28605.
50. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2008;35(10):1766-74.
51. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. févr 2004;45(2):272-8.
52. Khalatbari H, Parisi MT, Kwatra N, Harrison DJ, Shulkin BL. Pediatric Musculoskeletal Imaging: The Indications for and Applications of PET/Computed Tomography. *PET Clin*. janv 2019;14(1):145-74.
53. Vaarwerk B, Breunis WB, Haveman LM, de Keizer B, Jehanno N, Borgwardt L, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) computed tomography (CT) for the detection of bone, lung, and lymph node metastases in rhabdomyosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 nov 2021;11(11):CD012325.
54. Mercolini F, Zucchetta P, Jehanno N, Corradini N, Van Rijn RR, Rogers T, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the staging of metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2021;155:155-62.

55. Bleeker G, Tytgat GAM, Adam JA, Caron HN, Kremer LCM, Hooft L, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 sept 2015;2015(9):CD009263.
56. Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, Wenker STM, Chatalic KLS, Poot AJ, et al. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med.* 4 avr 2021;11(4):270.
57. Liu CJ, Lu MY, Liu YL, Ko CL, Ko KY, Tzen KY, et al. Risk Stratification of Pediatric Patients With Neuroblastoma Using Volumetric Parameters of 18F-FDG and 18F-DOPA PET/CT. *Clin Nucl Med.* mars 2017;42(3):e142-8.
58. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2012;39(1):57-71.
59. Piccardo A, Morana G, Puntoni M, Campora S, Sorrentino S, Zucchetta P, et al. Diagnosis, Treatment Response, and Prognosis: The Role of 18F-DOPA PET/CT in Children Affected by Neuroblastoma in Comparison with 123I-mIBG Scan: The First Prospective Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2020;61(3):367-74.
60. Moertel CL, Reubi JC, Scheithauer BS, Schaid DJ, Kvols LK. Expression of somatostatin receptors in childhood neuroblastoma. *Am J Clin Pathol.* déc 1994;102(6):752-6.
61. Raggi CC, Maggi M, Renzi D, Calabrò A, Bagnoni ML, Scaruffi P, et al. Quantitative determination of sst2 gene expression in neuroblastoma tumor predicts patient outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2000;85(10):3866-73.
62. Kong G, Hofman MS, Murray WK, Wilson S, Wood P, Downie P, et al. Initial Experience With Gallium-68 DOTA-Octreotate PET/CT and Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Pediatric Patients With Refractory Metastatic Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* mars 2016;38(2):87-96.
63. Sundquist F, Georgantzi K, Jarvis KB, Brok J, Koskenvuo M, Rascon J, et al. A Phase II Trial of a Personalized, Dose-Intense Administration Schedule of 177LuTetium-DOTATATE in Children With Primary Refractory or Relapsed High-Risk Neuroblastoma-LuDO-N. *Front Pediatr.* 2022;10:836230.
64. Fathpour G, Jafari E, Hashemi A, Dadgar H, Shahriari M, Zareifar S, et al. Feasibility and Therapeutic Potential of Combined Peptide Receptor Radionuclide Therapy With Intensive Chemotherapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Metastatic Neuroblastoma. *Clin Nucl Med.* 1 juill 2021;46(7):540-8.
65. Wang P, Li T, Liu Z, Jin M, Su Y, Zhang J, et al. [18F]MFBG PET/CT outperforming [123I]MIBG SPECT/CT in the evaluation of neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2023;50(10):3097-106.
66. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med.* 30 août 2018;379(9):856-68.
67. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2 juin 2016;127(22):2672-81.
68. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, Buhtoiarov I, Butler EB, Campbell PK, et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* nov 2021;19(11):1277-303.
69. Albano D, Bosio G, Giubbini R, Bertagna F. Role of 18F-FDG PET/CT in patients affected by Langerhans cell histiocytosis. *Jpn J Radiol.* oct 2017;35(10):574-83.
70. Ferrell J, Sharp S, Kumar A, Jordan M, Picarsic J, Nelson A. Discrepancies between F-18-FDG PET/CT findings and conventional imaging in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* avr 2021;68(4):e28891.

71. Luo ZH, Lu PX, Qi WL, Liao FX, Jin AF, Zen QY. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Quant Imaging Med Surg.* juin 2022;12(6):3351-63.
72. Kitticharoenjitt P, Supakul N, Rujkijyanont P, Traivaree C, Photia A, Monsereenusorn C. Clinical characteristics and outcomes of Langerhans cell histiocytosis at a single institution in Thailand: a 20-year retrospective study. *Asian Biomed Res Rev News.* août 2021;15(4):171-81.
73. Jessop S, Crudgington D, London K, Kellie S, Howman-Giles R. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* janv 2020;67(1):e28034.
74. Abła O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood.* 28 juin 2018;131(26):2877-90.
75. Mahajan S, Nakajima R, Yabe M, Dogan A, Ulaner GA, Yahalom J, et al. Rosai-Dorfman Disease-Utility of 18F-FDG PET/CT for Initial Evaluation and Follow-up. *Clin Nucl Med.* juin 2020;45(6):e260-6.
76. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* mai 2002;39(5):311-4.
77. Tsai LL, Drubach L, Fahey F, Irons M, Voss S, Ullrich NJ. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: correlation with malignant transformation. *J Neurooncol.* juill 2012;108(3):469-75.
78. Ko WS, Kim SJ. Direct comparison of the diagnostic accuracy of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose PET/CT and MRI for the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumour in neurofibromatosis type I: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 3 nov 2023;S0009-9260(23)00501-9.
79. Geitenbeek RTJ, Martin E, Graven LH, Broen MPG, Anten MHME, van der Pol JAJ, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET-CT in detecting malignant peripheral nerve sheath tumors among adult and pediatric neurofibromatosis type 1 patients. *J Neurooncol.* févr 2022;156(3):559-67.
80. Meany H, Dombi E, Reynolds J, Whatley M, Kurwa A, Tsokos M, et al. 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) evaluation of nodular lesions in patients with Neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas (PN) or malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). *Pediatr Blood Cancer.* janv 2013;60(1):59-64.
81. Combemale P, Valeyrie-Allanore L, Giammarile F, Pinson S, Guillot B, Goulart DM, et al. Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. *PloS One.* 2014;9(2):e85954.
82. Cook GJR, Lovat E, Siddique M, Goh V, Ferner R, Warbey VS. Characterisation of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis-1 using heterogeneity analysis of 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2017;44(11):1845-52.
83. Zucker EJ, Chan FP. Pediatric cardiothoracic vasculitis: multimodality imaging review. *Pediatr Radiol.* sept 2022;52(10):1895-909.
84. Nygaard U, Larsen LV, Vissing NH, von Linstow ML, Myrup C, Berthelsen AK, et al. Unexplained fever in children-Benefits and challenges of FDG-PET/CT. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. nov 2022;111(11):2203-9.
85. Khalatbari H, Shulkin BL, Parisi MT. Emerging Trends in Radionuclide Imaging of Infection and Inflammation in Pediatrics: Focus on FDG PET/CT and Immune Reactivity. *Semin Nucl Med.* janv 2023;53(1):18-36.
86. Chamroonrat W. PET/Computed Tomography in the Evaluation of Fever of Unknown Origin and Infectious/Inflammatory Disease in Pediatric Patients. *PET Clin.* juill 2020;15(3):361-9.

87. Boss M, Rottenburger C, Brenner W and al : ⁶⁸Ga-NODAGA-Exendin-4 PET/CT Improves the Detection of Focal Congenital Hyperinsulinism. J Nucl Med. 2022 Feb;63(2):310-315.
88. Hardy O T, Hernandez-Pampaloni M, Saffer J R and al : Diagnosis and Localization of Focal Congenital Hyperinsulinism by 18F-Fluorodopa PET Scan. J Pediatr 2007;150:140-5
89. Laje P, States LJ, Zhuang H. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. J Pediatr Surg. 2013 February ; 48(2): 388–393.
90. Boss M, Buitinga M and al : PET-Based Human Dosimetry of ⁶⁸Ga-NODAGA-Exendin-4, a Tracer for b-Cell Imaging. J Nucl Med 2020; 61:112–116