



HAL
open science

Un hypermétabolisme splénique ou médullaire constitue un critère diagnostique complémentaire de l'endocardite infectieuse en TEP-FDG

Caroline Boursier

► To cite this version:

Caroline Boursier. Un hypermétabolisme splénique ou médullaire constitue un critère diagnostique complémentaire de l'endocardite infectieuse en TEP-FDG. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03404510

HAL Id: hal-03404510

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03404510>

Submitted on 26 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

de Médecine Nucléaire

par

Caroline BOURSIER

le 2 juillet 2019

Un hypermétabolisme splénique ou médullaire constitue un critère diagnostique complémentaire de l'endocardite infectieuse en TEP-FDG

Membres du Jury :

Mr le Professeur P-Y. MARIE	Président et Directeur de thèse
Mr le Professeur B. HOEN	Juge
Mr le Professeur P. OLIVIER	Juge
Mr le Docteur F. GOEHRINGER	Juge
Mme le Docteur C. SELTON-SUTY	Juge
Mme le Docteur E. CHEVALIER	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND –
Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY –
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE -
Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX –
Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE-
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ- Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -
Pierre MATHIEU Michel MERLE- Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN- Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU -
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER- Denis REGENT - Jacques ROLAND –
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC- Claude SIMON -
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT –
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD - Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A mon maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Pierre-Yves Marie

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider ce jury. Nous vous sommes profondément reconnaissant pour votre enseignement, votre bienveillance et votre soutien. Vos qualités humaines et la valeur de vos jugements sont reconnues par tous. Merci pour votre grande disponibilité.

Puisse ce travail rendre hommage à votre investissement.

A mon maître et Jury

Monsieur le Professeur Bruno Hoen

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté au sujet de ce travail. Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger ce dernier. Veuillez recevoir ici le témoignage de notre profond respect.

A mon maître et Jury

Monsieur le Professeur Pierre Olivier

Professeurs des Universités – Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. Veuillez trouver ici, l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A mon maître et Jury

A Madame le Docteur Elodie Chevalier

Praticien Hospitalier de Biophysique et Médecine Nucléaire

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta bonne humeur, ton enseignement, ton soutien tant sur le plan humain que professionnel. Trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A mon maître et Jury

A Madame le Docteur Christine Selton-Suty

Praticien Hospitalier de Cardiologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A mon maître et Jury

A Monsieur le Docteur François Goehringer

Praticien Hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A nos maîtres, enseignants et aînés rencontrés au cours de mes semestres d'internat,

A Mr le Professeur Gilles Karcher, nous vous remercions de nous avoir donné l'opportunité d'améliorer nos connaissances et d'évoluer dans votre service. Veuillez recevoir, Monsieur et Cher Maître, l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Claude MAYER, Mr le Docteur Antoine VERGER, Mme le Docteur Solène PARIS-GRANDPIERRE, Mme le Docteur Fanny NETTER-ATLANI, Mr le Docteur Mathieu PERRIN, Mme le Docteur Marine CLAUDIN, Mr le Docteur Hubert TISSOT, Mr le Docteur Achraf BAHLOUL, et Mr le Docteur Saifddine MELKI.

A Mr le Docteur Sinan BEN MAHMOUD, Mme le Docteur Sylvie PETIT-DENET, Mme le Docteur Luminata JAEGER-TEODOR et Mr le Docteur Olivier MOREL.

A Mr le Docteur Yalcin YAGDIGULE.

Soyez toutes et tous remerciés pour votre accueil, votre pédagogie et votre envie de transmettre vos connaissances et votre métier

A Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER et l'ensemble de l'équipe du service d'hématologie, pour m'avoir accompagnée lors de mon premier stage d'interne.

A Monsieur le Docteur Laurent HENNEQUIN et l'ensemble du personnel du service de Radiologie du CHR de Metz-Thionville, pour vos enseignements et votre bienveillance.

A l'ensemble des équipes de Manipulateurs des services de Médecine Nucléaire du CHRU de Nancy et du CHR de Metz-Thionville.

A Véronique, pour ta gentillesse, ta disponibilité et ton aide (précieuse !) pour ce travail.

A Laëtitia, pour ta gentillesse et ta bienveillance.

A mes collègues et amis,

Merwan, merci pour ta bonne humeur, quel plaisir de travail avec toi, en espérant que cela se reproduira.

Mohammad, merci pour ton aide dans ce travail et tes précieux conseils tout au long de l'internat !

Chloé, Marie et Manon, ce fût un réel plaisir de passer ces semestres avec vous. Je vous souhaite le meilleur !

Elise M., Elise P., Charles-Edouard, Marine et Yuliya, je vous souhaite pleine réussite !

Sibel, Ahmed, Fehd et Rithy, merci d'avoir accompagné mes premiers pas dans la discipline.

A Justine et Maud, d'avoir été présentes à mes côtés toutes ces années. En espérant que la vie nous réserve plein d'autres bons moments !

A Daphné, Margaux et Marie pour ces années de médecine passées ensemble et ces moments partagés.

A Pierre Remy, pour t'occuper si bien de Pierre quand je ne suis pas là.

A Caroline, pour ton éternelle bonne humeur !

A ma famille,

A Pierre,

Merci pour ton amour, ta présence, et ta grande patience. Merci pour ton soutien sans faille, plus que précieux, à chaque fois que je perdais confiance en moi. Le plus beau est devant nous !

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour toute ces choses qui font ce que je suis aujourd'hui. Merci pour votre soutien inconditionnel et vos encouragements tout au long de ces études.

A mes sœurs,

Lucie et Céline, pour tout ce que nous partageons.

Lucie, pour nos années de colocation, tu as ouvert le chemin et m'a guidée dans ces études, (mais aussi pour le reste !) et maintenant enfin je te rattrape !

Céline, parce que réviser ensemble c'est mieux ! Tu me supportes dans tous ces moments et la tâche est immense...

Et à vos moitiés, pour tout le bonheur qu'ils vous apportent !

A ma grand-mère, Ginou,

Merci pour ces beaux souvenirs d'enfance. Tu n'as jamais douté de mes capacités et ton admiration m'a encouragée.

A mes grands-parents, trop tôt disparus, Mimi, Gros-Papa et Bernard,

J'espère que vous serez fiers de moi.

Et à toute ma famille, pour tous vos encouragements.

SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	19
LISTE DES FIGURES	20
PREAMBULE	21
CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE	22
I. TOMOSCINTIGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS	22
1. <i>Rappel physique</i>	22
2. <i>Application à la médecine nucléaire</i>	23
3. <i>Quantification : correction et reconstruction des acquisitions TEP</i>	26
II. INFLAMMATION ET INFECTION.....	27
1. <i>Bases du métabolisme de l'inflammation et infection</i>	27
2. <i>Tomoscintigraphie par émission de positons et inflammation</i>	28
III. ENDOCARDITE INFECTIEUSE.....	29
1. <i>Définition et épidémiologie</i>	29
2. <i>Diagnostic</i>	31
i. Critères de Duke modifiés (Li).....	31
ii. Nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie de 2015	32
3. <i>Tomoscintigraphie par émission de positons et endocardite infectieuse</i>	34
i. Diagnostic positif	34
ii. Complications extracardiaques	39
IV. ÉTUDE FAISANT L'OBJET DE LA THÈSE : HYPERMETABOLISM OF SPLEEN OR BONE Marrow constitutes an additional diagnostic criterion of infective endocarditis at FDG-PET	41
ARTICLE	42
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	67
I. CONCLUSION	67
II. PERSPECTIVES	69
BIBLIOGRAPHIE	70

LISTE DES ABREVIATIONS

AHA : American Heart Association

Bq : Becquerel

CRP : C-Réactive Protéine

ESC : European Society of Cardiology

FDG : Fluoro-DésoxyGlucose

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GLUT : GLUcose Transporter

IMC : Indice de Masse Corporelle

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

MIP : Maximum Intensity Projection

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns

SUV : Standardized Uptake Value

TEP : Tomoscintigraphie par Émission de Positons

TDM : TomoDensitoMétrie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Radioactivité bêta +	22
Figure 2 : Réaction d'annihilation.	22
Figure 3 : Fonctionnement de la fenêtre de coïncidence. Δt représente la différence de temps d'arrivée des deux photons γ_1 et γ_2 . La fenêtre de coïncidence de largeur τ enregistre la coïncidence sur la ligne de réponse (LDR) si $\Delta t \leq \tau$	25
Figure 4 : Schéma comparatif du comportement du glucose (Glu) et du fluoro-désoxyglucose (FDG) après transport actif transmembranaire par les transporteurs GLUT dans la cellule.	25
Figure 5 : distribution physiologique du ^{18}F -FDG : image MIP (Maximal Intensity Projection).	26
Figure 6 : Incidence de l'endocardite infectieuse par âge et par sexe dans la population étudiée incluant 7 départements ou régions en France métropolitaine (représentant 31,9% de la population française de 18 ans et plus), en 2008.	31
Figure 7 : Recommandations ESC 2015	34
Figure 8 : Fixation physiologique myocardique en TEP/TDM au ^{18}F -FDG : coupe axiale fusionnée TEP-TDM (A) et image MIP TEP(B).	37
Figure 9 : Absence de fixation myocardique après régime hypoglycémique-hyperlipidique en TEP-TDM au ^{18}F -FDG : coupe axiale fusionnée TEP-TDM (A) et coupe axiale TEP (B).....	37
Figure 10 : Hypermétabolisme para-valvulaire aortique évoquant une endocardite infectieuse sur les coupes axiales et images MIP non corrigées (A) et corrigées (B) de l'atténuation en TEP-TDM au ^{18}F -FDG.....	38
Figure 11 : Hypermétabolisme para-valvulaire mitral évoquant une endocardite infectieuse sur les coupes non corrigées (A) et corrigées (B) de l'atténuation en TEP-TDM au ^{18}F -FDG.	38
Figure 12 : Fixation d'une valve prothétique aortique circonférentielle sur les images corrigées de l'atténuation (A) et homogène et modérée sur les images non corrigées de l'atténuation (B) en TEP-TDM au ^{18}F -FDG.	39
Figure 13 : Abscès spléniques en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (images TDM, TEP et fusionnées TEP-TDM).	40
Figure 14 : Probables anévrysmes mycotiques des membres inférieurs en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (images MIP TEP et fusionnées TEP-TDM).....	40
Figure 15 : Spondylodiscite L3-L4 en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (images fusionnées TEP-TDM).	41

PREAMBULE

Ce travail de thèse se compose d'une présentation du contexte bibliographique à l'origine du travail, d'un article présentant les résultats obtenus et d'une conclusion.

Ce travail concerne l'imagerie TEP au ^{18}F -FDG chez les patients présentant une endocardite infectieuse. Les paragraphes suivants s'efforceront d'expliquer au mieux les principes de l'imagerie TEP au ^{18}F -FDG, les conditions médicales du diagnostic de l'endocardite infectieuse et ce que sont actuellement la place et les limites de l'examen TEP dans cette indication.

CONTEXTE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Tomoscintigraphie par émission de positons (TEP)

1. Rappel physique

La radioactivité est un phénomène physique naturel au cours duquel un noyau instable se désintègre spontanément en émettant une énergie sous forme de rayonnements ou d'une particule afin d'atteindre un niveau de stabilité. Différents types d'émission sont utilisés en médecine nucléaire :

- Le rayonnement gamma (rayonnement électromagnétique comme les rayons X),
- Le rayonnement bêta : particule bêta - (électron), particule bêta + (positon ou anti-électron à charge positive),
- Le rayonnement alpha (noyau d'Hélium).

La radioactivité bêta +, dont il sera question dans ce travail de thèse, concerne les éléments ayant un excès de protons. Le radionucléide, en se désintégrant, émet un positon et un neutrino (particule pratiquement indétectable), selon la formule suivante (Figure 1). Le positon ralentit dans l'environnement par ionisation des éléments sur sa trajectoire, son trajet est de l'ordre du millimètre, puis il se couple avec un électron de l'environnement pour produire une réaction d'annihilation entraînant une émission de deux photons gamma d'une énergie de 511 keV chacun, à environ 180° l'un de l'autre (Figure 2).

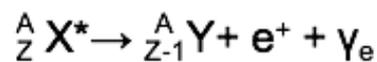


Figure 1 : Radioactivité bêta + (1).

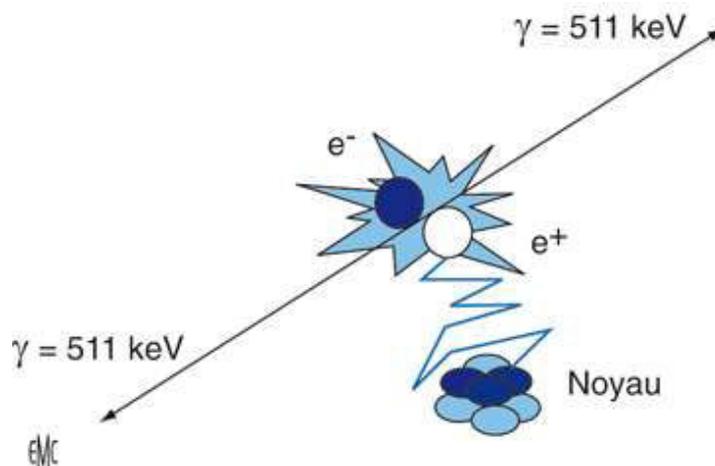


Figure 2 : Réaction d'annihilation(1).

2. Application à la médecine nucléaire

La radioactivité artificielle, utilisée dans le cadre de la médecine nucléaire, est un phénomène de même nature que la radioactivité naturelle, les radionucléides sont alors produits en laboratoire ou à l'aide de réacteur nucléaire.

La médecine nucléaire est une spécialité médicale à part entière permettant la réalisation d'une imagerie fonctionnelle couplée à l'imagerie anatomique. La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) utilise un radiotracer constitué d'un vecteur moléculaire et d'un isotope radioactif permettant de localiser la distribution de la molécule au sein de l'organisme (2). Le vecteur est choisi pour son importante affinité avec l'organe, la tumeur ou la fonction recherchée et le radionucléide pour son type d'émission (une émission de positons dans le cas de la TEP). Il est important d'utiliser un radioélément et un vecteur dont les périodes physique et biologique soient adaptées à ce que l'on désire détecter.

Cette technique permet un accès potentiel à un très grand nombre d'informations sur le métabolisme physiopathologique de l'organisme. La TEP est couplée à un scanner ce qui permet de recueillir des informations anatomiques, et il s'agit alors de la tomoscintigraphie par émission de positons associée à la tomographie par émission de positons (TEP-TDM).

Dans l'organisme, dès l'injection du radiotracer, l'émission de positon provoque une réaction d'annihilation avec un électron présent dans la nature et émet les deux photons gamma. Ce sont ces deux photons gamma qui sont détectés en coïncidence à l'aide d'une couronne de détecteurs puis transformés en signal pour devenir une image après plusieurs étapes de reconstruction et de correction (Figure 3). La résolution spatiale de la TEP est de quelques millimètres et reste limitée par la distance parcourue par le positon avant la réaction d'annihilation.

En pratique clinique, le radioélément le plus utilisé à ces fins est le Fluor-18 qui fait partie de la famille des halogènes. Le Fluor-18, produit dans un cyclotron, a une demi-vie courte de 110 minutes. Plusieurs vecteurs peuvent se coupler avec le Fluor-18, le plus utilisé est le Fluoro-désoxyglucose (FDG). Le FDG est un analogue du glucose. Il rentre dans la cellule par les mêmes transporteurs que le glucose, les transporteurs GLUT. Il est ensuite phosphorylé par une hexokinase sur le 6^{ème} carbone en suivant le même chemin que le glucose et devient FDG-6-Phosphate, puis est bloqué dans la cellule et s'accumule. En effet, sa phosphorylation ne lui permet pas de ressortir de la cellule et il ne peut être métabolisé comme le glucose (pour la synthèse de glycogène ou la glycolyse afin d'entrer dans le cycle de Krebs) car différent du glucose (Figure 4).

Chez le sujet sain, la fixation physiologique du ^{18}F -FDG intéresse le cerveau de manière intense, le myocarde de façon variable en fonction de l'état métabolique du sujet, le foie, la rate, l'anneau de Waldeyer, les glandes lacrymales et salivaires de manière modérée et homogène (Figure 5).

L'une des caractéristiques principales du métabolisme des cellules cancéreuses, décrit par Otto Warburg, dans les années 1930, appelé « effet Warburg », est l'utilisation préférentielle de la voie de la glycolyse anaérobie au détriment de la voie oxydative, avec une augmentation des activités enzymatiques, permettant l'entrée du glucose et sa phosphorylation. C'est pourquoi la captation du ^{18}F -FDG est fortement augmentée au niveau de ces cellules, notamment en relation avec l'expression accrue des transporteurs transmembranaires spécifiques du glucose (GLUT).(3)

Ces observations sont donc la base même du principe de la TEP au ^{18}F -FDG en oncologie. En effet, la forte augmentation de la consommation de glucose par les cellules cancéreuses entraîne une accumulation du radiotraceur dans ces cellules.

De même, lors d'une infection, le métabolisme des cellules de l'inflammation (leucocytes, lymphocytes et macrophages) est augmenté pour répondre aux besoins de défense de l'organisme au niveau du site infectieux, mais également de manière plus générale dans les cas de sepsis. En effet, les médiateurs inflammatoires, en particulier l'interleukine-6 activent le transport transmembranaire du glucose (GLUT-1) vers le cytoplasme, il en résulte une augmentation de la captation du glucose par les tissus insulino-indépendants et en particulier par les cellules inflammatoires activées. Dans un même temps, les tissus insulino-dépendants (muscle et tissus adipeux) diminuent l'entrée du glucose dans les cellules par la réduction de l'affinité des récepteurs à l'insuline (4).

Le ^{18}F -FDG reste, néanmoins un marqueur très peu spécifique, toute augmentation physiologique ou pathologique du métabolisme peut entraîner une accumulation de celui-ci.

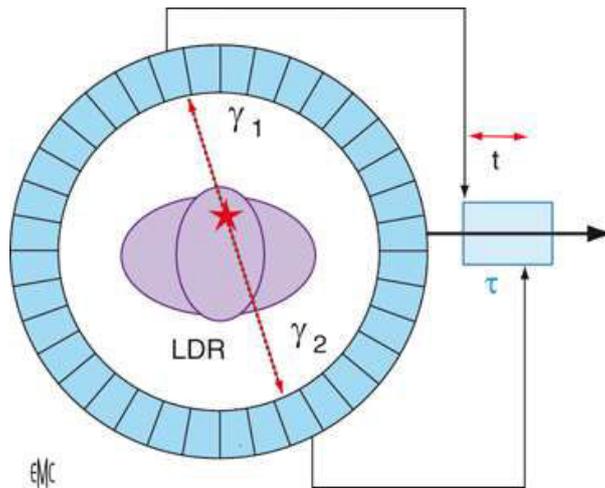


Figure 3 : Fonctionnement de la fenêtre de coïncidence. Δt représente la différence de temps d'arrivée des deux photons γ_1 et γ_2 . La fenêtre de coïncidence de largeur τ enregistre la coïncidence sur la ligne de réponse (LDR) si $\Delta t \leq \tau$.(1)

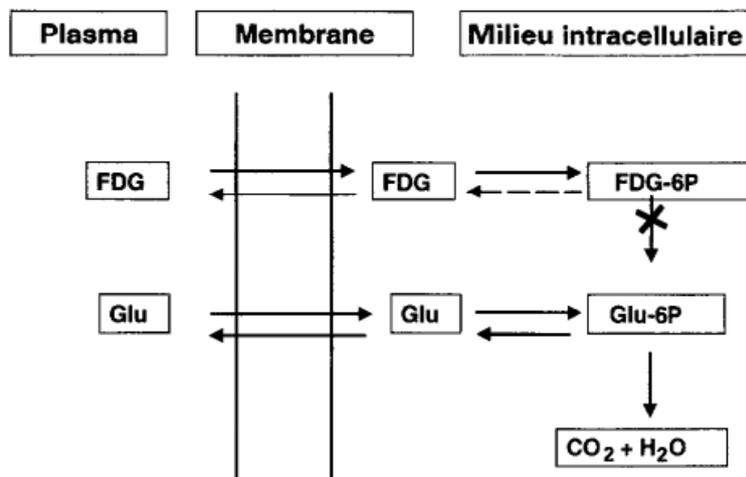


Figure 4 : Schéma comparatif du comportement du glucose (Glu) et du Fluoro-déoxyglucose (FDG) après transport actif transmembranaire par les transporteurs GLUT dans la cellule. (5)



Figure 5 : distribution physiologique du ^{18}F -FDG : image MIP (Maximal Intensity Projection).

3. Quantification : correction et reconstruction des acquisitions TEP (1)

Les deux photons gamma, résultant de l'annihilation, sont reconnus par la couronne de détecteurs. Cette détection se fait en coïncidence et l'information recueillie par cette couronne équivaut schématiquement aux lieux correspondant à plusieurs annihilations.

Pour que l'image obtenue corresponde à la cartographie des lieux d'annihilation, il est nécessaire de passer par plusieurs étapes de correction, dont principalement :

- Les coïncidences aléatoires : correspondant à la mesure de deux photons issus de deux annihilations différentes mais qui arrivent en même temps au niveau des détecteurs à 180° l'un de l'autre.
- Les coïncidences diffusées : un photon, traversant la matière, perd de son énergie et est dévié (= l'effet Compton), ce changement de trajectoire fausse l'image puisque la ligne de réponse n'est plus corrélée à son lieu d'émission (= réaction d'annihilation).
- L'atténuation : le photon est atténué (= perd de son énergie) lorsqu'il traverse les différents tissus de l'organisme, ce phénomène n'est pas homogène et varie en fonction de la densité de chaque tissu. Le scanner est utilisé pour déterminer « la carte d'atténuation » de l'organisme et permet de reconstruire l'image en utilisant cette carte d'atténuation des tissus.

Afin de permettre une quantification absolue, il est nécessaire d'effectuer une calibration correspondant à la mesure du nombre de coups/pixel de l'image recueillis pour un fantôme contenant une concentration radioactive (kBq/mL) connue. Les données mesurées sont corrigées des différents phénomènes physiques sus-décrits et un facteur d'étalonnage est obtenu.

La Standardized Uptake Value ou SUV mesurée sur une région d'intérêt sur l'image correspond à la formule suivante :

$$\text{SUV} = \frac{\text{Fixation (kBq/mL)}}{\text{Dose injectée (en kBq)/poids du patient (en g)}}$$

Cette quantification par la mesure de la SUV est utile pour la comparaison des examens, que ce soit pour comparer deux patients ou deux examens d'un même patient. Néanmoins, la comparaison de ces valeurs en termes de valeurs absolues est validée pour un protocole de réalisation d'examen, déterminé avec des conditions physiques et physiologiques identiques (glycémie avant l'examen, délai injection-acquisition, dose injectée...).

Les mouvements respiratoires et cardiaques occasionnent un flou cinétique sur l'image, et sont donc aussi des facteurs pouvant influencer l'interprétation visuelle et la quantification. Certains constructeurs permettent des acquisitions TEP synchronisées à la respiration et/ou à l'électrocardiogramme afin de minimiser cet effet sur l'image.

II. Inflammation et infection

1. Bases du métabolisme de l'inflammation et infection

L'organisme est en contact permanent avec de nombreux micro-organismes. La plupart du temps, les barrières physiques (peau, muqueuse, mucus, ...) sont suffisantes pour éviter l'infection, mais dans certains cas, lorsque ces agents passent ces barrières, les mécanismes de défense immunitaire peuvent être activés. L'immunité est classée en deux types : l'immunité innée et acquise. L'immunité acquise est requise lors des infections de longue durée et pour la mémoire immunitaire.

Les cellules lymphoïdes sont les acteurs principaux de l'immunité. Les lymphocytes matures et naïfs, c'est-à-dire n'ayant pas été en contact avec des antigènes, sont produits par les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse, foie fœtal et thymus) en l'absence de

contact avec des antigènes étrangers. Ces cellules passent ensuite par les organes lymphoïdes secondaires, comprenant les ganglions, la rate et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue) afin d'optimiser la réponse contre les agents pathogènes. C'est au sein de ces organes lymphoïdes secondaires que les lymphocytes rencontrent les antigènes pour générer des cellules efficaces contre l'agent pathogène impliqué.(6)

L'immunité innée est la première ligne de défense face à une infection. Les agents pathogènes, dès leur intrusion dans l'organisme, sont confrontés à la réponse humorale (système du complément et anticorps naturels) et sont reconnus par les leucocytes comme agents pathogènes par l'intermédiaire des PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) qu'ils expriment. Les leucocytes produisent alors des peptides antimicrobiens, l'action phagocytaire est augmentée et des cytokines sont sécrétées.

Les cytokines jouent un rôle au niveau du site infectieux, notamment pour le recrutement local des cellules immunitaires mais également comme signal d'infection dans l'organisme en passant par la circulation générale sur un mode endocrine. Par exemple, les cytokines permettent en cas d'infection la stimulation de l'hématopoïèse au niveau de la moelle osseuse.(7)

2. Tomoscintigraphie par émission de positons et inflammation

Certaines cellules impliquées dans l'infection et l'inflammation, en particulier les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages, expriment une quantité importante de transporteurs de glucose (GLUT 1 et 3) et ont une activité d'hexokinase importante. Cette propriété cellulaire nous a amenés à utiliser la TEP au ¹⁸F-FDG afin d'explorer ces pathologies.

En effet, la TEP au ¹⁸F-FDG se développe dans d'autres domaines que la cancérologie, en particulier dans le domaine de l'infection et de l'inflammation. Les indications les plus communes sont la sarcoïdose, l'ostéomyélite périphérique (hors pied diabétique, hors cas post-opératoire), la spondylodiscite, la fièvre d'origine indéterminée, le bilan d'extension des embolies infectieuses chez les patients présentant une bactériémie et le bilan initial des vascularites (artérite à cellules géantes). D'autres indications moins courantes sont néanmoins observées comme la recherche d'infection de kyste rénal ou hépatique chez des patients atteints de polykystose hépato-rénale, la suspicion d'infection de matériel intravasculaire, de pacemaker ou de cathéter, la recherche d'infections opportunistes chez les patients séropositifs, les tumeurs associées ou la maladie de Castlemann, ou encore l'évaluation de l'activité métabolique des lésions tuberculeuses.(8)

L'imagerie TEP est une exploration corps entier, du vertex à mi-cuisse ou jusqu'aux pieds en fonction des pathologies. Ces indications ont de ce fait permis d'évaluer le métabolisme général lors d'une infection. Il a été mis en évidence, en dehors du foyer infectieux ou inflammatoire lui-même, des modifications du métabolisme physiologique de certains organes.

Un hypermétabolisme médullaire a pu être observé dans différentes situations, par exemple : (i) lors de la stimulation de la moelle osseuse par la production endogène de G-CSF (9), (ii) lors de l'apport exogène de G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), (iii) dans le cadre de bilan de fièvre d'origine indéterminée, ou (iv) lors du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire à l'introduction d'un traitement anti-rétroviral chez un patient séropositif.(10)

La rate, organe lymphoïde secondaire, peut également présenter un hypermétabolisme en TEP au ^{18}F -FDG lors de réactions inflammatoires ou de pathologies infectieuses. Ceci concerne par exemple les maladies auto-immunes fébriles (les lymphohistiocytoses, le lupus érythémateux systémique, la maladie de Kikuchi, la maladie de Still de l'adulte, les vascularites et la polyarthrite rhumatoïde) (11), ou les réactions immunitaires survenant au décours de spondylodiscite à pyogène (12).

L'augmentation du métabolisme de la moelle osseuse et splénique a également été observée chez des patients atteints d'une maladie de Hodgkin, en dehors de toute infiltration médullaire lymphomateuse et donc à priori d'origine réactionnelle (13), lors d'un infarctus du myocarde (14), ainsi que chez les patients atteints de la maladie de Still de l'adulte (15).

III. Endocardite infectieuse

1. Définition et épidémiologie

L'endocardite infectieuse est une infection microbienne des structures cardiaques (valvulaire native ou prothétique, endocarde ventriculaire ou atrial) ou des dispositifs intracardiaques. Les présentations de cette maladie peuvent être de nature très différente en fonction de l'histoire de la maladie, des antécédents du patient (valve prothétique, chirurgie récente, cardiopathie sous-jacente, porteur d'un pacemaker ou d'un défibrillateur implantable), du micro-organisme en cause, de la porte d'entrée et des signes cliniques présents. On distingue également trois formes d'endocardite infectieuse en fonction de son évolution : aiguë, subaiguë et chronique. Tous ces paramètres sont à prendre en compte pour la prise en charge et le traitement (16).

D'un point de vue physiopathologique, un endothélium sain, non endommagé ne permet pas la greffe infectieuse. En revanche, suite à une altération de l'endothélium, une réaction inflammatoire se crée avec la production de cytokines inflammatoires et de facteurs tissulaires avec l'expression de fibronectine entraînant la formation d'un amas de plaquettes et de fibrine, et le micro-organisme peut y adhérer. L'ensemble formant alors ce que l'on appelle les végétations. La sclérose valvulaire, le rhumatisme valvulaire ou une agression bactérienne directe peuvent causer des altérations de l'endothélium (16).

Les principales complications cardiaques sont l'abcès péri-valvulaire, la perforation valvulaire et le pseudo-anévrisme qui peuvent entraîner une dysfonction cardiaque sévère. Les autres complications sont, essentiellement, les embolies ou métastases infectieuses dont la symptomatologie dépend de la localisation.

Cette maladie a nettement évolué en raison de l'augmentation de l'espérance de vie mais aussi de la prévalence des patients porteurs de dispositifs intracardiaques. Actuellement, les facteurs de risque principaux peuvent se distinguer selon leur origine : 1) cardiaque : un antécédent d'endocardite infectieuse, une prothèse valvulaire ou la présence d'un dispositif intracardiaque, une pathologie valvulaire ou une cardiopathie congénitale, et 2) extracardiaque, l'injection intraveineuse de drogues, un dispositif intraveineux, ou une procédure chirurgicale ou dentaire récente (16).

En France, selon une étude réalisée en 2008 incluant 7 départements ou régions en France métropolitaine (représentant 31,9% de la population française de 18 ans et plus), l'incidence globale de l'endocardite infectieuse était de 32,4 cas par million d'habitants. Cette incidence était plus élevée chez l'homme que chez la femme et augmente avec l'âge (Figure 6). La mortalité hospitalière était de 22,7%, plus élevée en cas d'infection nosocomiale que dans les infections communautaires. Les facteurs de risque de mortalité identifiés en cas d'infection communautaire étaient les suivants : l'âge avancé, l'endocardite infectieuse à *staphylococcus aureus*, l'existence de complications intracérébrales et l'insuffisance cardiaque. En revanche, seul l'agent causal *staphylococcus aureus* a pu être identifié comme facteur de risque de mortalité chez les patients présentant une endocardite infectieuse nosocomiale. Dans cette étude de 2008, les endocardites sur valves natives représentaient 78% des cas, sur valves prothétiques, 17% et sur sonde de pacemaker et défibrillateur 5,2%. Les germes les plus fréquemment responsables des endocardites infectieuses sont le *staphylococcus aureus* et les streptocoques oraux et pyogènes (17).

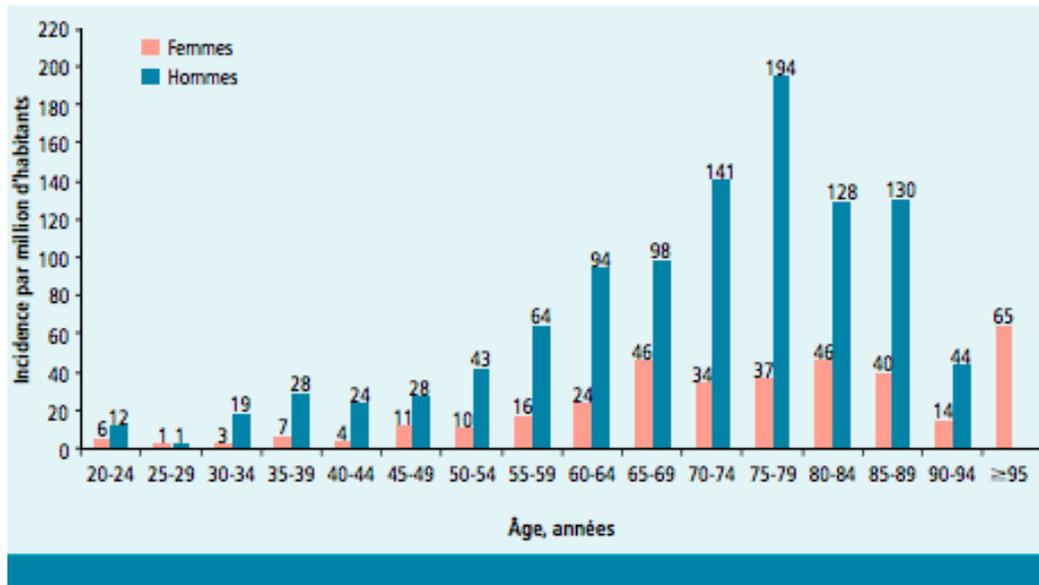


Figure 6 : Incidence de l'endocardite infectieuse par âge et par sexe dans la population étudiée incluant 7 départements ou régions en France métropolitaine (représentant 31,9% de la population française de 18 ans et plus), en 2008. (17)

2. Diagnostic

i. Critères de Duke modifiés (Li)(18,19)

Les critères modifiés de Duke-Li, publiés en 2000, ont permis de faciliter le diagnostic d'endocardite infectieuse, ils réunissent des critères cliniques, échocardiographiques et biologiques. Ces critères classent les patients en trois groupes : endocardite infectieuse certaine, possible ou exclue en fonction du nombre de critères majeurs et mineurs réunis (classification Duke-Li 2000).

Les critères majeurs retenus étaient les suivants :

- Des hémocultures positives pour une endocardite infectieuse :
 - o Micro-organisme typique d'une endocardite infectieuse isolé sur au moins deux hémocultures différentes : Viridans streptococci, Streptococcus Bovis, groupe HACEK, Staphylococcus aureus ou un entérocoque en l'absence de cible principale ;
 - o Micro-organisme possible pour une endocardite infectieuse avec la persistance d'hémocultures positives : au moins deux hémocultures positives sur des échantillons sanguins prélevés à plus de 12h d'intervalle, ou trois hémocultures positives, ou plus de quatre hémocultures séparées positives (avec les premier et dernier échantillons sanguins prélevés à au moins 1 heure d'intervalle) ;

- Des lésions endocardiaques évidentes :
 - o Echocardiographie positive pour l'endocardite infectieuse : végétations, abcès, apparition d'une déhiscence partielle de la valve prothétique ;
 - o Apparition d'une régurgitation valvulaire.

Les critères mineurs étaient quant à eux :

- Un facteur de risque d'endocardite infectieuse lié à des antécédents cardiaques ou à l'injection de drogues par voie intra-veineuse ;
- Une fièvre avec une température supérieure à 38°C ;
- Des complications vasculaires : embole artériel majeur, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragies intracrâniennes, hémorragies conjonctivales, lésions de Janeway ;
- Des phénomènes immunologiques : glomérulonéphrites, nodules d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde ;
- Des arguments microbiologiques : hémocultures positives ne répondant pas aux critères majeurs ou sérologie positive en faveur d'une infection évolutive due à un micro-organisme pouvant causer une endocardite.

Le diagnostic d'endocardite infectieuse certaine est retenu si deux critères majeurs, un critère majeur et trois critères mineurs ou cinq critères mineurs sont présents. Le diagnostic d'endocardite infectieuse est possible si un critère mineur et un critère majeur ou trois critères mineurs sont réunis. Dans les autres cas, l'endocardite infectieuse est exclue.

Cette classification avait une sensibilité moyenne d'environ 80% pour ce diagnostic, en raison de ses nombreuses limites, notamment, d'une précision diagnostique moins élevée en cas d'endocardite infectieuse sur valve prothétique ou matériel intracardiaque (pacemaker ou défibrillateur implantable). En particulier, l'échographie cardiaque est moins performante dans ces indications.

ii. Nouvelles recommandations de la société européenne de cardiologie de 2015 (20)

De nouvelles techniques d'imagerie sont maintenant disponibles en pratique clinique courante, et elles s'avèrent performantes dans la détection des embolies septiques à distance mais également des lésions endocardiaques. Il s'agit en particulier du scanner cardiaque, du scanner thoraco-abdomino-pelvien, de l'IRM cérébrale, de la TEP au ¹⁸F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués. Devant l'émergence et la disponibilité de ces nouvelles technologies, celles-ci ont été intégrées aux critères de Duke-Li modifiés dans

l'algorithme diagnostique de l'endocardite infectieuse par l'European Society of Cardiology (ESC).

Dans ce nouvel algorithme, les investigations doivent être poursuivies chez les patients classés en endocardite infectieuse « possible » ou « rejetée avec une forte suspicion » selon les critères de Duke-Li modifiés. Dans ce cas, ils bénéficient de nouvelles explorations échographiques et microbiologiques, d'imagerie à la recherche d'embolies septiques et/ou d'un scanner cardiaque. De plus, les patients porteurs d'une valve prothétique peuvent également bénéficier d'une TEP au ^{18}F -FDG (si l'implantation de la prothèse date de plus de 3 mois) ou d'une scintigraphie aux leucocytes marqués à la recherche d'anomalies du métabolisme valvulaire et para-valvulaire.

A la suite de ces explorations complémentaires, les patients sont à nouveau classés en 3 groupes distincts : endocardite infectieuse certaine, possible ou exclue selon les critères diagnostiques modifiés de l'ESC de 2015 (Figure 7).

Les critères majeurs retenus, selon cette nouvelle classification, sont les suivants :

- Des hémocultures positives pour une endocardite infectieuse :
 - o Micro-organisme typique d'une endocardite infectieuse isolé sur au moins deux hémocultures différentes : Viridans Streptococci, Streptococcus bovis, groupe HACEK, Staphylococcus aureus ou un entérocoque en l'absence de cible principale ;
 - o Micro-organisme possible pour une endocardite infectieuse avec la persistance d'hémocultures positives : au moins deux hémocultures positives sur des échantillons sanguins prélevés à plus de 12h d'intervalle, ou trois hémocultures positives, ou plus de quatre hémocultures séparées positives (avec les premier et dernier échantillons sanguins prélevés à au moins 1 heure d'intervalle) ;
 - o Une hémoculture positive à Coxiella burnetii ou des immunoglobulines G phase I supérieur à 1:800 ;
- Une imagerie positive pour l'endocardite infectieuse :
 - o Echocardiographie positive pour l'endocardite infectieuse : végétations, abcès, pseudo-anévrisme, fistule intracardiaque, perforation valvulaire ou anévrisme, apparition d'une déhiscence partielle de la valve prothétique ;
 - o Anomalie du métabolisme au niveau du site d'implantation de la valve prothétique en TEP au ^{18}F -FDG (seulement si l'implantation date de plus de 3 mois) ou une anomalie de fixation en scintigraphie aux leucocytes marqués ;
 - o Lésions para-valvulaires sur un scanner cardiaque.

Les critères mineurs retenus sont, quant à eux, inchangés par rapport aux critères de Duke-Li modifiés. Les complications emboliques vasculaires détectées par les différentes techniques d'imagerie (IRM cérébrale, scanner corps entier et TEP au ^{18}F -FDG) sont alors considérées comme un critère mineur.

En outre, un nouveau concept a fait son apparition « the Endocarditis Team », cette approche pluridisciplinaire vise à réunir plusieurs spécialités, notamment des infectiologues, des cardiologues, des chirurgiens et des médecins nucléaires, dans le but d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des endocardites infectieuses. Ce nouveau concept s'inscrit dans le cadre des nouvelles recommandations de l'ESC de 2015 sur la prise en charge globale de l'endocardite infectieuse.

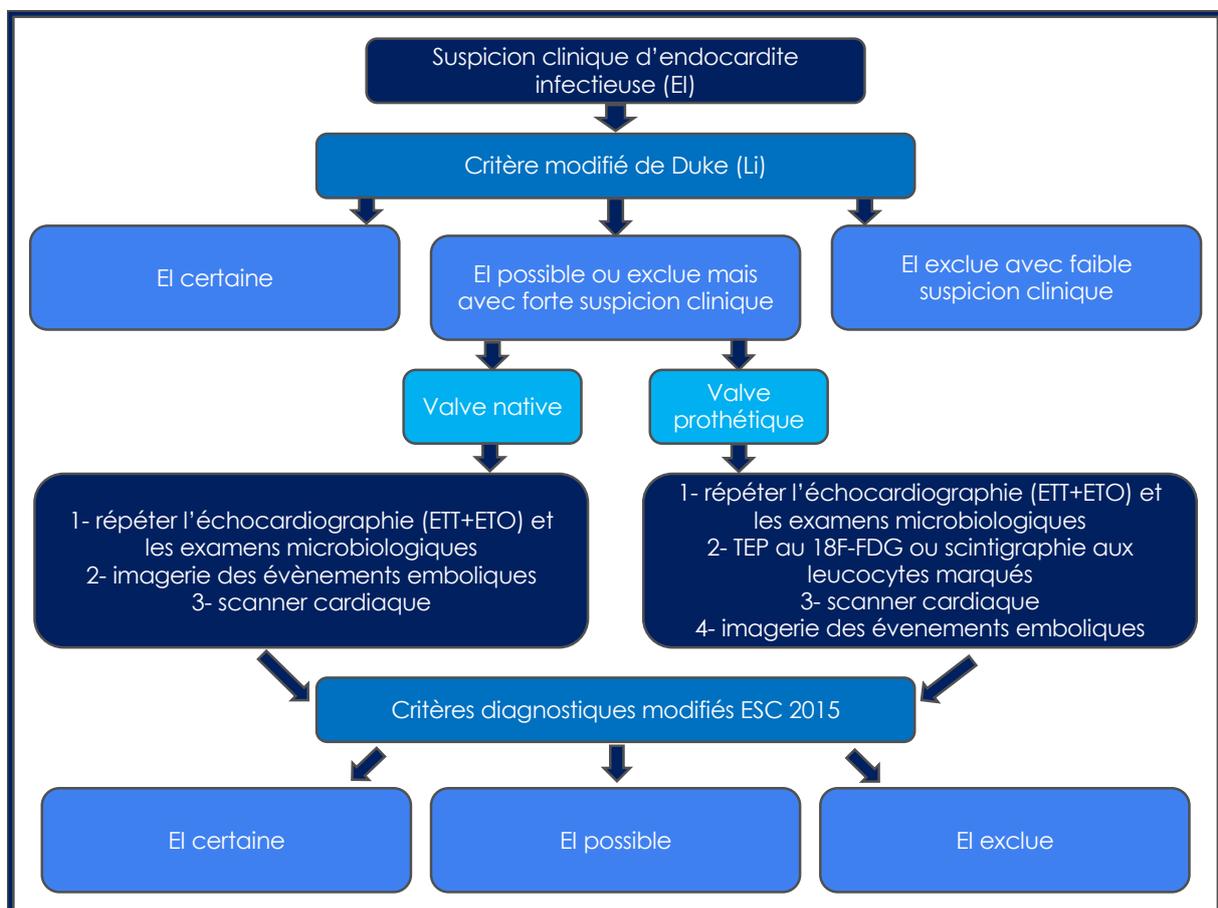


Figure 7 : Recommandations ESC 2015 (20)

3. Tomoscintigraphie par émission de positons et endocardite infectieuse

i. Diagnostic positif

La TEP au ^{18}F -FDG présente de nombreux avantages dans le diagnostic d'endocardite infectieuse, notamment dans la phase précoce du diagnostic. En effet, contrairement aux

techniques d'imagerie radiologique conventionnelle, les anomalies du métabolisme apparaissent et sont détectables avant les dommages et altérations anatomiques provoqués par l'infection.

Le myocarde, comme tout muscle, consomme de manière physiologique du glucose ; ceci se traduit par un hypermétabolisme myocardique lors d'une TEP-TDM au ^{18}F -FDG (Figure 8 et 9). Pour le diagnostic positif d'endocardite infectieuse, il est nécessaire d'éteindre au maximum la fixation myocardique physiologique afin de détecter les lésions para-valvulaires hypermétaboliques. C'est pourquoi, dans cette indication, un régime spécifique doit être suivi par le patient avant l'examen.

Deux régimes peuvent en particulier être utilisés : le premier hypoglycémique seul (21), et le second hypoglycémique-hyperlipidique. Le second est basé sur le cycle de Randle ou cycle « glucose-acide gras », datant de 1963, démontrant qu'une augmentation de la concentration d'acides gras circulants entraîne une réduction de l'utilisation du glucose par le myocarde. Un régime hypoglycémique-hyperlipidique est demandé au patient durant les 24 heures précédant l'examen et il est associé à un jeûne final de 6 heures (22,23). De plus, certaines études ont montré que ce régime n'avait pas d'impact sur la répartition du ^{18}F -FDG au niveau des sites pathologiques. En effet, les macrophages associés à l'inflammation expriment préférentiellement les transporteurs GLUT-1 et GLUT-3 pour permettre l'entrée du glucose et ceux-ci sont indépendants de l'insuline. Ce régime impacte essentiellement les cellules exprimant le transporteur GLUT-4 insulino-dépendant au niveau des tissus musculaires et adipeux (24).

Certaines études ont proposé de remplacer ou ajouter à ce régime un bolus intra-veineux d'héparine pour réduire la fixation du ^{18}F -FDG sur le myocarde. L'héparine induit une lipolyse et permet une augmentation des acides gras libres circulants. Cependant, le mécanisme exact permettant de supprimer la consommation de glucose par le myocarde à l'aide de l'injection d'héparine reste à éclaircir. Le protocole le plus souvent utilisé dans la littérature, consiste en l'injection d'un bolus de 50 UI/kg d'héparine non fractionnée 15 minutes avant l'injection de ^{18}F -FDG (25–27).

L'utilisation de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le bilan diagnostique de l'endocardite infectieuse permet d'augmenter la sensibilité sans diminution significative de la spécificité. En effet, elle permet le diagnostic des embolies infectieuses à distance et parfois aussi des atteintes cardiaques quand l'échographie cardiaque est négative ou non concluant.

Le diagnostic de l'atteinte para-valvulaire par la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est essentiellement recommandé pour les valves prothétiques (Figure 10 et 11). En effet, la sensibilité de cet

examen est de 61% toutes valves confondues et augmente à 73% en considérant uniquement les valves prothétiques. La plus faible sensibilité pour le diagnostic d'endocardite infectieuse sur valve native peut s'expliquer par :

- la petite taille des lésions (limitées essentiellement aux végétations sur valves natives à la différence des valves prothétiques dont l'infection s'étend le long de l'anneau et peut conduire à la formation d'un abcès),
- les artefacts de mouvements plus importants au niveau des feuillets des valves qu'au niveau de l'anneau (22,28),
- par l'histopathologie différente en cas d'endocardite infectieuse sur valve native où un tissu fibreux prédomine, alors que sur valve prothétique une infiltration de polynucléaires neutrophiles est le plus souvent retrouvée (29).

Certaines études ont observé une sensibilité particulièrement faible, de l'ordre de 14% pour le diagnostic d'endocardite infectieuse sur valve native, tandis que sur valve prothétique, elle varie de 73 à 100% (30).

Des artefacts liés aux prothèses valvulaires sont également à prendre en compte afin de ne pas faire d'erreur diagnostique. Tout d'abord, un délai de trois mois après la pose de la prothèse doit être respecté pour interpréter les anomalies du métabolisme para-valvulaire. Une inflammation post-opératoire para-valvulaire non spécifique peut être visualisée au cours de cette période. De plus, une fixation physiologique annulaire et homogène peut persister, sans valeur pathologique, y compris au-delà de ce délai, probablement en lien avec une réaction inflammatoire aux corps étrangers et aux points de sutures (22,31) (Figure 12). Il est également recommandé de réaliser et de tenir compte des reconstructions des acquisitions TEP sans correction d'atténuation. En effet, la correction d'atténuation peut entraîner une sur-correction de l'activité au niveau des éléments métalliques et faire apparaître un hypermétabolisme « artificiel » et donc source de faux-positifs sur les images corrigées de l'atténuation. Enfin, la fixation physiologique myocardique peut persister malgré un régime bien conduit, ou bien être la conséquence d'une erreur de régime et masquer alors un hypermétabolisme para-valvulaire pathologique. D'autres éléments sont à prendre en compte pour limiter les erreurs d'interprétation, et en particulier les faux-positifs, notamment : l'hypertrophie lipomateuse septale inter-atriale, une vascularite associée, la présence d'une plaque d'athérosclérose, d'un thrombus, d'une tumeur primitive ou de métastases cardiaques (22).

L'analyse du métabolisme para-valvulaire est visuelle, aucune méthode semi-quantitative par les valeurs de SUV n'est à ce jour recommandée (22,32).

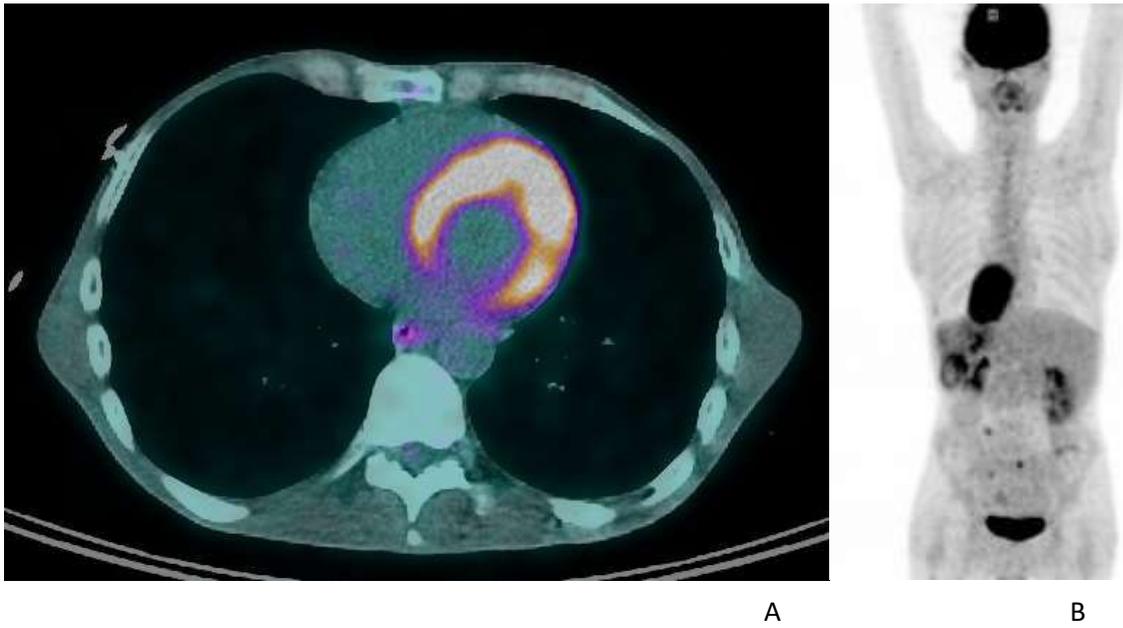


Figure 8 : Fixation physiologique myocardique en TEP/TDM au ^{18}F -FDG : coupe axiale fusionnée TEP-TDM (A) et image MIP TEP(B).

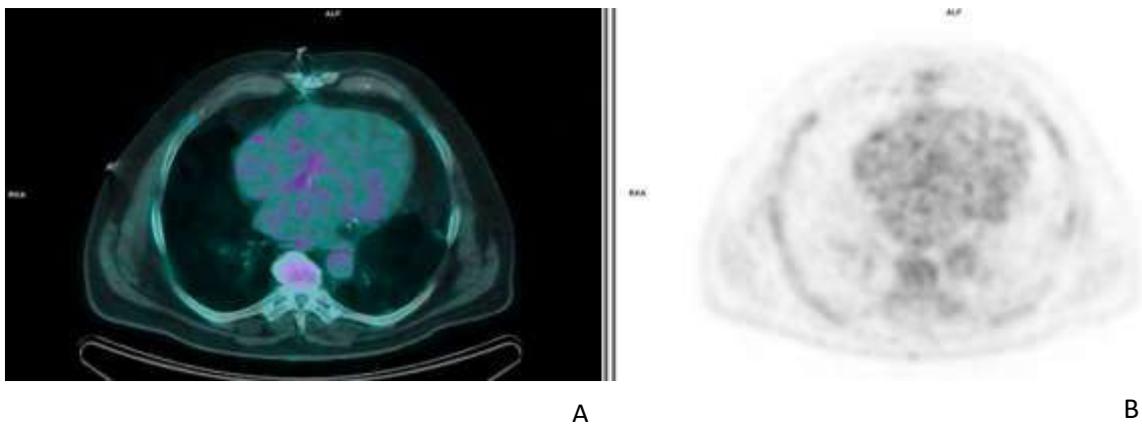


Figure 9 : Absence de fixation myocardique après régime hypoglycémique-hyperlipidémique en TEP-TDM au ^{18}F -FDG : coupe axiale fusionnée TEP-TDM (A) et coupe axiale TEP (B).

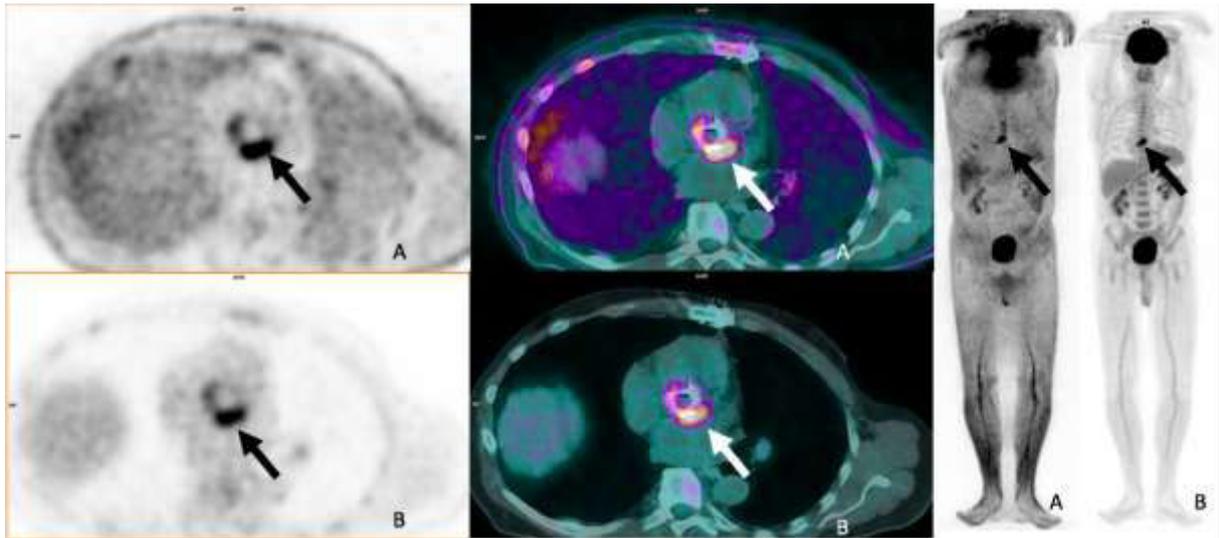


Figure 10 : Hypermétabolisme para-valvulaire aortique évoquant une endocardite infectieuse sur les coupes axiales et images MIP non corrigées (A) et corrigées (B) de l'atténuation en TEP-TDM au ^{18}F -FDG.



Figure 11 : Hypermétabolisme para-valvulaire mitral évoquant une endocardite infectieuse sur les coupes non corrigées (A) et corrigées (B) de l'atténuation en TEP-TDM au ^{18}F -FDG.

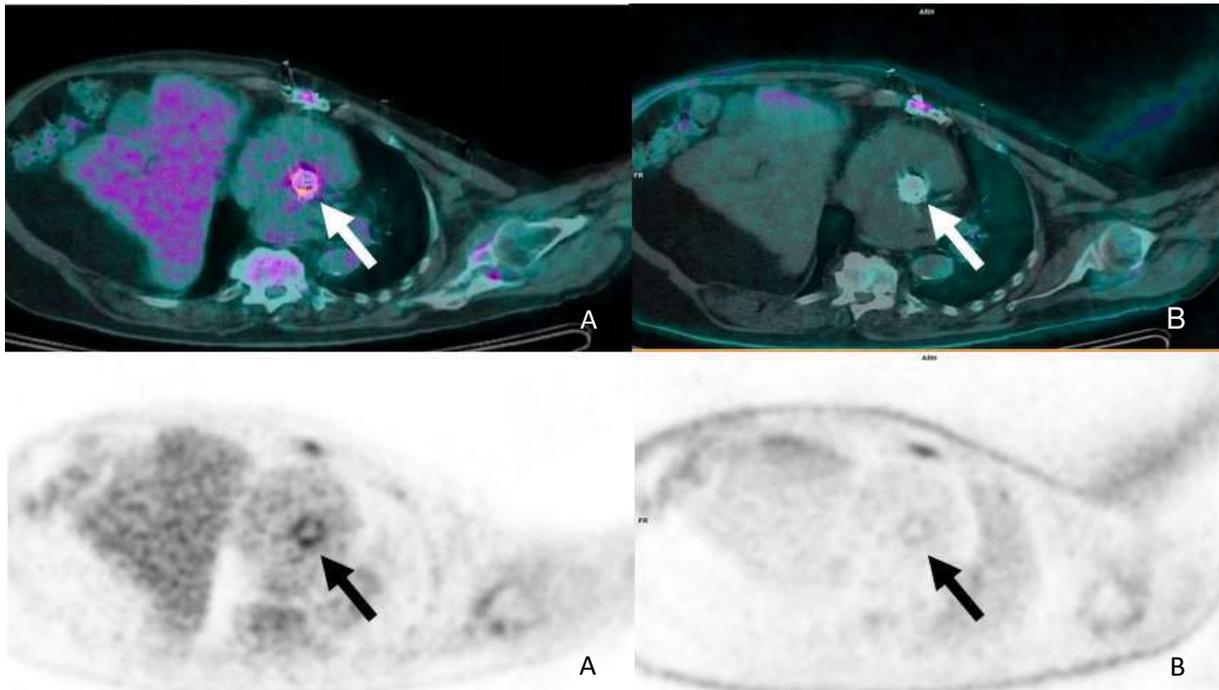


Figure 12 : Fixation d'une valve prothétique aortique circonférentielle sur les images corrigées de l'atténuation (A) et homogène et modérée sur les images non corrigées de l'atténuation (B) en TEP-TDM au ^{18}F -FDG.

ii. Complications extracardiaques

Jusqu'à 25% des patients présentent une complication embolique au moment du diagnostic. Les évènements emboliques sont silencieux dans 20 à 50% des cas d'endocardite infectieuse. La présence de ces complications extracardiaques nécessite souvent une modification de la prise en charge et il est par conséquent capital de les diagnostiquer. Le cerveau et la rate sont les principaux sites concernés par les embolies infectieuses lors des endocardites du cœur gauche, tandis que les poumons sont les plus touchés dans les endocardites du cœur droit ou sur sonde de pacemaker (20). La TEP au ^{18}F -FDG explorant le corps entier du vertex aux pieds est un outil idéal dans cette indication (Figure 13 à 15).

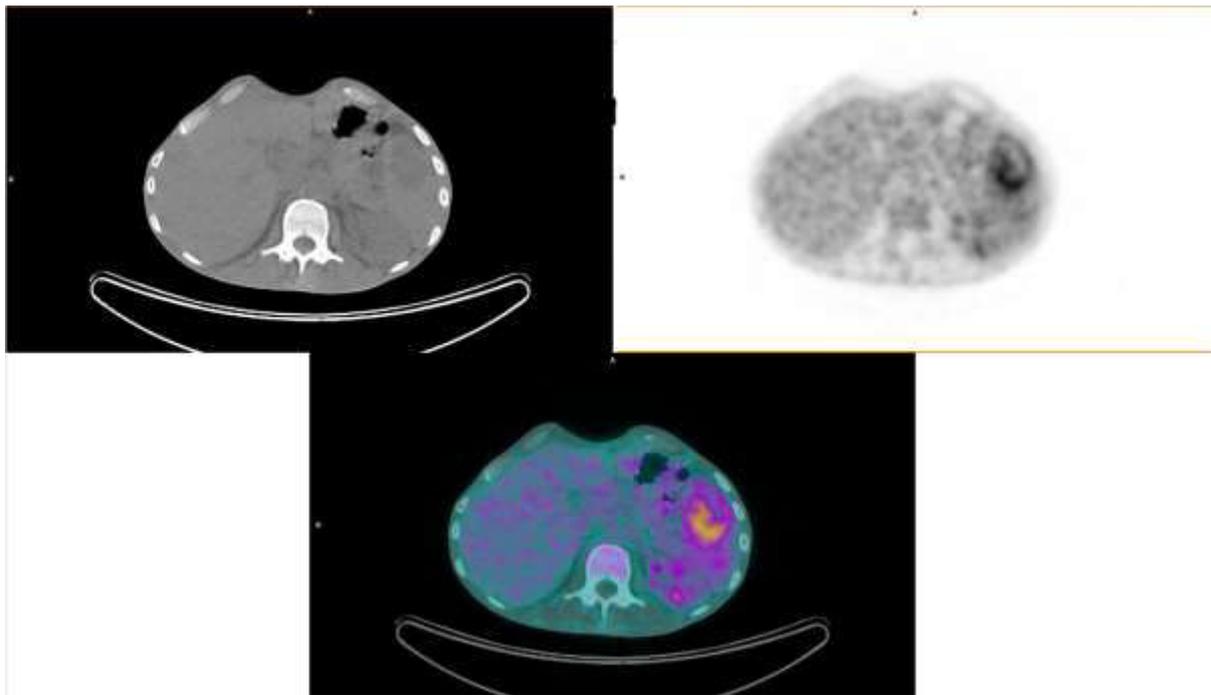


Figure 13 : Abscès spléniques en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (images TDM, TEP et fusionnées TEP-TDM).

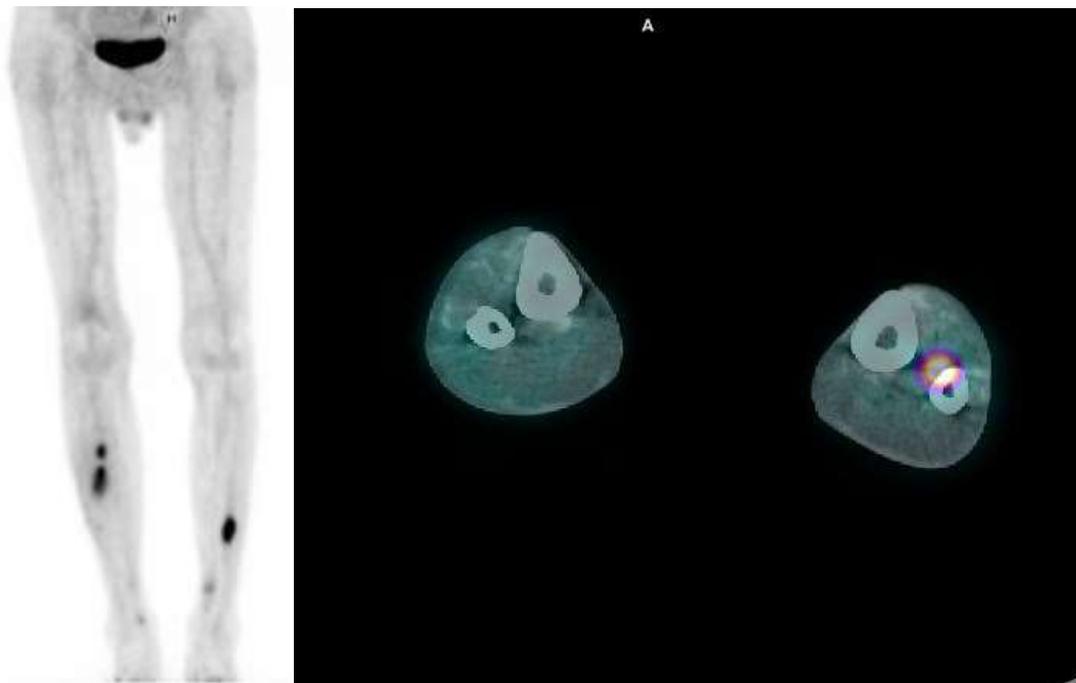


Figure 14 : Probables anévrismes mycotiques des membres inférieurs en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (images MIP TEP et fusionnées TEP-TDM).

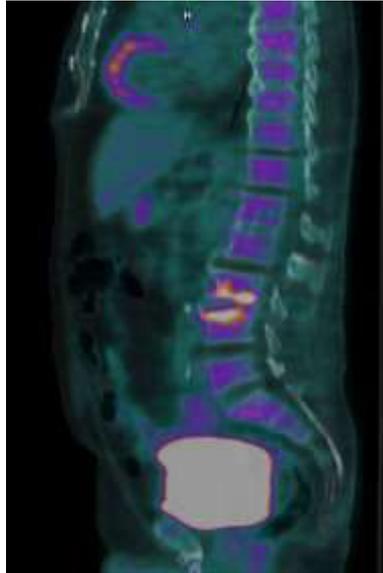


Figure 15 : Spondylodiscite L3-L4 en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (images fusionnées TEP-TDM).

IV. Étude faisant l'objet de la thèse : Hypermetabolism of spleen or bone marrow constitutes an additional diagnostic criterion of infective endocarditis at FDG-PET

Cette étude a pour but de déterminer si les signes indirects d'activation du métabolisme ostéo-médullaire et splénique décrits dans les pathologies inflammatoires et infectieuses peuvent apporter une aide au diagnostic de l'endocardite infectieuse.

Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude multicentrique TEPvENDO, un PHRC national coordonné par l'hôpital de Bichat, Paris, pour lequel les patients présentant une suspicion d'endocardite infectieuse ont bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG. Les dispositifs et protocoles d'acquisition TEP étaient variables selon les habitudes de chaque centre.

Pour ces différentes raisons liées au problème de quantification et de comparaison, les métabolismes splénique et médullaire ont été évalués de manière relative au métabolisme hépatique et à partir de valeurs de SUV mean. Cette référence hépatique est très largement décrite dans la littérature sur le plan oncologique et inflammatoire. De plus, des valeurs de SUV moyen supérieures à celle du foie ont été considérées comme témoignant d'une activation métabolique anormalement élevée (33–35), aussi bien pour la moelle osseuse que pour la rate (11,12,15,36,37).

ARTICLE

Hypermetabolism of spleen or bone marrow constitutes an additional diagnostic criterion of infective endocarditis at FDG-PET

ABSTRACT

Objectives. Indirect signs of infection and/or inflammation, such as hypermetabolism of spleen and bone marrow, may be observed at FDG-PET. This study aimed at determining the diagnosis implications of these signs when documented in patients with known or suspected infective endocarditis (IE).

Methods. This analysis was planned as a part of the multicenter TEPvENDO study where FDG-PET had been scheduled in a population with a high likelihood of IE in 8 different centers. Mean Standardized Uptake Values (SUV) were determined on spleen and bone marrow (BM) and the hypermetabolism of BM and spleen were defined by higher SUV mean values than that of the liver.

Results. A total of 129 patients were included among whom, 47% had prosthetic cardiac valves. According to modified Duke-Li criteria, IE was ultimately considered as definite in 88 patients, possible in 25 and excluded in 16. Detection rates of abnormal cardiac FDG-uptake, evocative of endocarditis, were 41% (36/88) in definite, 8% (2/25) in possible and 6% (1/16) in rejected IE (overall $p < 0.001$). Corresponding rates were 82% (71/87), 60% (15/25) and 47% (7/15) for the presence of an hypermetabolism of spleen or BM (overall $p = 0.005$). This hypermetabolism was an independent predictor of definite IE ($p = 0.014$; odd ratio (OR): 3.2 [95% confidence interval: 1.3-8.0]) although being primarily related to the major Duke-Li criterion of a positive blood culture ($p = 0.001$; OR: 4.7 [1.9-11.6]). A definite IE was documented in 97% (29/30) of patients with both abnormal cardiac uptake and hypermetabolism, 78% (7/9) of patients with only abnormal cardiac uptake, 67% (42/63) of patients with only hypermetabolism and 37% (10/27) of patients with neither abnormal cardiac uptake and nor hypermetabolism.

Conclusion. An hypermetabolism of spleen or BM constitutes a significant although indirect sign of IE at FDG-PET and therefore, it may be considered in complement to conventional diagnostic criteria.

KEY WORDS: infective endocarditis, PET, ^{18}F -FDG, spleen, bone marrow.

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) is associated with high mortality and morbidity rates and its timely identification, commonly based on a combination of only clinical, biological and echocardiography arguments, remains a challenge (1). However, in the last years, the positron emission tomography imaging of ^{18}F -fluorodesoxyglucose, commonly associated with computed tomography (FDG-PET/CT), was shown providing significant additional information in this diagnostic setting (2). Thereby, the European Society of Cardiology has included FDG-PET/CT results in the criteria of IE diagnosis (modified-Duke classification, 2015) in an attempt to reduce misdiagnosed patients and to lower the rates of those for whom definite presence or absence of IE is not ascertained (i.e. when IE is only considered as possible) (3). In these new recommendations, extracardiac complications identified by FDG-PET constitutes a minor diagnosis criterion and an abnormal cardiac FDG-uptake in a prosthetic valve area constitutes a major criterion (3).

FDG-PET/CT has the advantage of providing a whole body screening that may be useful for localizing infection foci (4–6). However, the cardiac uptake pattern related to IE may be difficult to differentiate from the normal uptake surrounding prosthetic valves (7) and additionally, this pattern is much less sensitive for detecting IE on native valves than on prosthetic valves (8–10). This last point was recently confirmed in the multicenter TEPvENDO study, although the impact of FDG-PET/CT on medical management was found equivalent between patients with and those without prosthetic valves.

However, FDG-PET may also provide indirect signs of infection and/or inflammation and especially, a diffuse increase in spleen and/or bone marrow (11–16). A FDG uptake on bone marrow, exceeding that of the liver, was shown indicating bone marrow hypermetabolism and hyperactivity (11), and an equivalent observation was achieved for spleen (12). Although such indirect signs may also be documented in non-infectious diseases and especially

cancer (13,15–17) and inflammatory immunologic diseases (14)), it may be wondered to what extent they might help in the FDG-PET-based identification of IE patients.

The aim of the present ancillary study of the TEPvENDO multicenter prospective clinical trial was to determine to what extent indirect FDG-PET signs of infection and especially, the detection of an hypermetabolism of BM and/or spleen, may help in the FDG-PET-based identification of IE patients.

MATERIALS AND METHODS

Study population and study design

As already detailed elsewhere, the TEPvENDO study involved the inclusion of consecutive adults admitted with a high level of IE suspicion to the infectious diseases or cardiology departments of 8 French University Hospitals (Besançon, Dijon, Nancy, Montpellier, Bichat-Paris, Claude Bernard-Paris, Rennes, Lyon and Nantes). The protocol was approved by an Ethics Committee (CPP Ile de France 1 n°2014-sept-13685 agreement), released on the ClinicalTrials.gov site (NCT02287792), and all study patients gave signed informed consent to participate. The high level of IE suspicion was defined at inclusion by “Duke-Li definite – Duke-Li possible” or “Duke-Li not definite or possible but with initiation of infective endocarditis antibiotic therapy”. Patients should additionally be at least 18 years old and in stable clinical condition, with the exclusion of those with cardiac surgery within the last 2 months and of pregnant or lactating woman.

The ¹⁸F-FDG PET/CT exam should be planned no more than 6 days after the inclusion visit and subsequent follow-up was assessed through a collection of intra hospital data at patients discharge and with a final phone call interview 6-months later. The modified Duke-Li classification (3), defined by an expert team at 6-month and based on the overall collected information, constituted the gold standard for IE diagnosis.

Recording and reconstruction of ¹⁸F-FDG PET/CT images

All imaging procedures were performed on various hybrid PET/CT systems: Discovery 690 (GE MEDICAL SYSTEMS) in Besançon, Claude Bernard-Paris and Bichat-Paris; Discovery ST (GE MEDICAL SYSTEMS) in Rennes; GEMINI TF (Philips Healthcare) in Dijon; Biograph 6 (SIEMENS) in Nancy; Biograph mCT 20 Excel (SIEMENS) in Montpellier; Biograph mCT (SIEMENS) in Lyon and Nantes.

In order to reduce the cardiac physiological uptake of FDG, patients should adhere to a high-fat low-carbohydrate diet on the evening of the exam followed by > 12h fasting before FDG injection (18,19). The blood glucose level was measured and a ¹⁸F-FDG activity of 3 to 4 MBq/kg was injected intravenously, up to maximum of 500 MBq. Unenhanced CT acquisitions was initiated 60 minutes later and immediately followed by PET acquisitions.

Whole body PET and CT were recorded from vertex to foot. The CT recording parameters were as follows: approximately 120 kV and 80 mA, adjusted to patient morphology, slice thickness between 3 and 5 mm and 512x512 matrix.

PET acquisitions in 3D mode should last no more than 45 minutes, starting at the thigh joint with consecutive steps (3min/step) up the head and ending by a set of images covering the lower limbs (2min/step). PET images were reconstructed by the recommended iterative method (OSEM) for each system and images should be displayed with a voxel size ≤ 4 mm and a 3 mm cross-section thickness.

Analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT images

The results, concerning the presence of absence of an abnormal cardiac uptake of FDG, evocative of IE, were those collected for the primary endpoint of the TEPvENDO study and already published elsewhere. Briefly, these visual analyses were carried out in each center by experienced physicians, who were blinded to other patient data, and after an initial step of training. All abnormal increases in cardiac uptake should be confirmed on non-attenuated corrected FDG-PET images and for prosthetic valve, these increases should not be

homogeneous, a pattern that is rather evocative to a non-infectious inflammation reaction. Only the abnormal cardiac uptakes categorized as related to IE (and not the doubtful ones) were considered as positive for IE for the present analysis.

Indirect signs of infection and/or inflammation were assessed in the Nancy center by a blinded experienced observer on a Syngovia workstation (SIEMENS), allowing the simultaneous display of PET, CT and fused PET/CT slices. Spherical were used to determine

Mean Standardized Uptake Values (SUV_{mean}) were obtained from spherical regions of interest (ROIs) of 14 cm³ positioned close to the centers of the spleen and of the right liver lobe, with the exclusion of eventual abscess areas. The SUV mean of BM was obtained while averaging the SUV mean from spherical ROIs placed on the bodies of each of the five lumbar vertebrae, with the exclusion of the diseased ones (-i.e. crushed vertebrae, severe discarthrosis or suspected spondylitis) and with ROI diameters set at the vertebrae heights.

The SUV mean values of BM and spleen were expressed relative to the SUV mean of liver, for a purpose of normalization (11–17), and an hypermetabolism of BM or spleen was defined as an excess relative to liver (ratio > 1) (11,12).

Statistical analysis

All analyses were performed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The two-tailed significance level was set at $P < 0.05$.

Continuous variables are expressed as median (interquartile range [IQR]) due to non-normality of several variables, categorical variables as frequencies (percentages), and odd ratios (ORs) as estimate and 95% confidence interval (95% CI).

Intergroup comparisons were carried out using Kruskal Wallis non-parametric or Wilcoxon Mann-Whitney test for continuous variables and exact Fisher test for categorical variables.

Associations between the presence of a definite IE and PET, clinical and biological variables were assessed using both univariable and multivariable logistic regression models with presence of a definite IE vs. possible or excluded IE as binary outcome.

Factors associated with an hypermetabolism of spleen or BM were additionally assessed using univariable and multivariable logistic regressions with spleen or BM hypermetabolism as binary outcome. In these logistic regressions, continuous variables that did not meet the log linearity assumption were dichotomized according to the median or to normal thresholds and multicollinearity conditions were examined using variance inflation factors. In addition, we used of absolute standardized coefficients to evaluate the variable importance with regard to the association between hypermetabolism of spleen or BM and risk factors

RESULTS

Patients characteristics

Among the 140 patients who had been included in the primary analysis of the TEPvENDO study, the PET and/or CT images could not be re-analyzed in 11 due to technical problems, leaving a total of 129 patients for the present ancillary analysis. As detailed in Table 1, 76% were male, 47% had prosthetic valves, 74% had a predisposing heart conditions (prosthetic valve, valvulopathy and/or injection drug use) and median age was 67 years.

Echocardiography was positive for IE in 82 patients and blood cultures in 90, and the main causative microorganisms were: staphylococcus aureus (n=25), oral streptococci (n=24), coagulase-negative staphylococci (n=16), streptococcus bovis (n=10), enterococcus (n=12) and HACEK (n=4). FDG-PET/CT was performed at a median time of 7 days after initiation of antibiotic treatments and median glycemia was 5.3 mmol/L at the time of the FDG injection.

At the end of the 6-months follow-up period and according to the modified Duke-Li criterion (3), IE was ultimately considered as definite in 88 patients, possible in 25 and excluded in 16.

As detailed in Table 1, relationships were documented between this classification and several clinical variables: gender, obesity and predisposing conditions.

Univariate FDG-PET prediction of the final IE status

All FDG-PET variables could be collected in all patients, except for the spleen-to-liver SUV mean ratio of 2 patients who had an history of splenectomy.

An abnormal cardiac uptake, evocative of endocarditis, was documented in 30% of patients and this rate was markedly higher in patients with definite IE (36/88 (41%)) (41%), than in those with possible (2/25 (8%)) or rejected (1/16 (6%)) IE (overall $p < 0.001$, see Table 1 and Figure 1). Hypermetabolism of spleen and BM, were additional univariate predictors of this final IE status, with respective rates of 82% (71/87), 60% (15/25) and 47% (7/15) for the mixed criterion of a BM or spleen hypermetabolism (Figure 1, Table 1). When expressed as continuous variables, the BM-to-liver SUV mean ratio remained a significant correlate ($p=0.02$), whereas only a non-significant trend was documented for the spleen-to-liver SUV mean ratio ($p=0.11$, Table 1).

Of note, all the tested FDG-PET diagnostic variables (-i.e. abnormal cardiac uptake, SUV mean ratios, hypermetabolism of BM and/or spleen) were significantly different in the comparisons planned between patients with and those without definite IE (Table 1).

Multivariate prediction of definite IE

When tested in a bivariate model, the hypermetabolism of spleen and of BM were found to be equally and independently predictive of definite IE ($p = 0.078$ and $p=0.088$, respectively). However, when all PET variables were tested (- i.e. those listed in Table 2), this was the criterion of an hypermetabolism involving spleen and/or BM, which was selected in the predictive model together with the criterion of an abnormal cardiac FDG-uptake.

Finally, sex ratio was selected in addition to these 2 PET variables in the multivariable model where all PET, clinical and biological variables were tested (Table 2). In this final model, the criterion of spleen or BM hypermetabolism was associated with an odd ratio (OR) of 3.17

(95% confidence interval (CI): 1.26 - 7.96; $p=0.014$), whereas the OR of abnormal cardiac uptake was three fold higher, 9.68 (95% CI: 2.61 - 35.96; $p=0.0007$), and the OR of male gender was 2.77 (95% CI: 1.01 - 7.62; $p=0.048$).

The independent predictive information provided by the selected FDG-PET parameters is illustrated in Figure 2 showing that a definite IE was documented in 97% (29/30) of patients with both abnormal cardiac uptake and hypermetabolism, 78% (7/9) of patients with only abnormal cardiac uptake, 67% (42/63) of patients with only hypermetabolism and 37% (10/27) of patients with neither abnormal cardiac uptake and nor hypermetabolism. PET images illustrating these four different categories of PET results are also given in Figure 2.

Correlates of a BM or spleen hypermetabolism

The association between the presence of an hypermetabolism of spleen or BM and an overall of variables listed in Table 3 and including the main patient's characteristics, as well as the detailed Duke-Li criteria, was assessed. The major Duke-Li criteria of a positive blood culture was a main associated factor ($p=0.001$ (Table 3)) even after adjustments through a multivariable logistic regression model (OR of 4.7 (1.9-11.6)).

They were two additional multivariable factors: obesity and abnormal glycaemia ($> 7 \text{ mmol.L}^{-1}$ in the present fasting conditions (20)), both being associated with a decrease in the likelihood of a spleen or BM hypermetabolism (Table 3).

Of note, a CRP value higher than the median value of 79 mg.L^{-1} was a significant univariable but not multivariable predictor of a BM or spleen hypermetabolism.

DISCUSSION

This multicentric FDG-PET study, planned in a population with a high prevalence of IE (-i.e a majority had definite IE), is the first one showing that the criterion of an hypermetabolism of spleen or BM constitutes a significant although indirect sign of IE, complementary to the conventional criterion of an abnormal cardiac uptake. Therefore, it is likely that this sign might help determining the likelihood of IE provided by FDG-PET exams.

The timely diagnosis and treatment of endocarditis, before the occurrence of severe complications, is difficult, leading to high mortality rates, reported to reach as much as 50% at one year in certain populations (21). A few years ago, the European Society of Cardiology has included FDG-PET/CT results in the criteria of IE diagnosis, but this was not the case of the American Heart Association, considering that more studies are needed before determining the place of FDG-PET/CT in this setting (22).

It must be recognized that the FDG-PET planned in patients with known or suspected IE are influenced by several interfering and sometimes confusing factors, in particular: 1) the physiological myocardial FDG uptake, which may rend difficult the identification of cardiac infective foci, even after adequate patient diet and preparation (23), 2) the possible masking effect of antibiotics (24), a majority of patients being investigated after a more or less prolonged period of antibiotic therapy (a median of 7 days in the present study), and moreover 3) differences according to the native and prosthetic nature of cardiac valves.

Concerning this latter point, false positive results have been attributed to the inflammatory response associated with the recent implantation of prosthetic valve (3), as well as to the use of surgical adhesives (25). Thereby, as applied in the present study, it has been recommended to restrain from planning FDG-PET in the first 3 months following a prosthetic valve replacement and additionally, to don't consider the homogeneous periprosthetic increases in FDG uptake as evocative of IE (3).

False-negative results are also frequent with FDG-PET (18,19), especially for IE on native valves (8,10). This may be explained by the small size, the avascular nature and the high mobility of the vegetations setting on native valves, and possibly also by a more extensive fibrosis and a lower proportion of neutrophils when compared with IE on prosthetic valves (10,26,27). The present study shows that the criterion of an hypermetabolism of spleen or BM might help assessing the likelihood of IE with FDG-PET and additionally, that this criterion is uninfluenced by the prosthetic or native nature of cardiac valves (Table 3).

The host defense against IE involves the activation of polymorphonuclear cells, macrophages and/or lymphocytes leading to increase the glycolytic metabolism of these cells and thus, to their possible direct detection within IE lesions. However, this activation may also be documented within BM and spleen. The spleen is specialized to monitor blood for microorganisms through interactions with activated immune cells, especially lymphocytes (28,29), whereas BM is a site of production of leucocyte progenitor cells in response to various cytokines (30).

On FDG-PET images, a metabolic activation of spleen and/or BM, as well as tumour activities, are currently assessed by using the hepatic FDG uptake as an internal reference, leading to lower the interindividual variations in SUV measurements (11,31). Furthermore, the degrees of FDG uptake within BM and spleen are generally less than that of the liver, and excesses compared to liver are unusual, likely corresponding to metabolic activations (11,12,17,31,32). In the present study, hypermetabolism of spleen and BM, defined by such excesses relative to the liver, were independently and equally predictive of definite IE, thereby explaining the even better prediction provided by the mixed criterion of an hypermetabolism of spleen or BM.

This mixed criterion was correlated to the serum CRP level (Table 3), in accordance to that documented for the hypermetabolism of spleen or BM in previous FDG-PET reports (11,12). However, the stronger predictor of this hypermetabolism was the major Duke-Li criterion of a

positive blood culture, providing the most important absolute standardized coefficient, as compared with the two other independent predictors – i.e obesity and hyperglycemia (see Table 3). These observations lead to firstly consider that in patients with suspected IE, an hypermetabolism of spleen or BM is primarily the consequence of the hematological diffusion of germs and/or cytokines, whatever the site of infectious foci. Therefore, although being linked to the major criteria of a positive blood culture, this sign may not constitute a highly specific criterion of IE. This consideration is further strengthened by the previous observations that spleen and/or BM hypermetabolism may also be documented in certain cancer and autoimmune diseases (11,12,14,16,17,33).

Secondly, it is likely that this sign may be additionally impacted by certain metabolic disorders, such as obesity and hyperglycemia, which were independently associated here with decreased rates of a BM or spleen hypermetabolism. This decreased rate could be explained by our additional observation that patients with obesity and/or hyperglycemia had higher liver activities than the others (see additional Table). Obese subjects were already shown exhibiting higher FDG-activities within the liver, in relation with various metabolic disorders (hepatic steatosis, insulin resistance, metabolic syndrome ... (34,35). Thereby, it has been considered that the current standardization to liver activity should be used with caution on the FDG-PET exams from obese subjects (35). This consideration is further strengthened by the results of the present study.

However, the criterion of a BM or spleen hypermetabolism was independently associated here with a definite IE (Table 2), even after the exclusion of patients with obesity and/or hyperglycemia (results not shown). Additional independent predictors were the presence of an abnormal cardiac FDG-uptake and male gender (Table 2). This male predominance is an epidemiologic characteristic that was already documented in France by our teams (36,37). The complementary predictive value of hypermetabolism and abnormal cardiac uptake is best illustrated in Figure 2 where the modified Duke-Li classification is given for groups stratified according to these two FDG-PET predictors. In a practical point of view, our results

lead to consider that the presence of a BM or spleen hypermetabolism will strengthen the likelihood of definite IE when documented in patients with abnormal cardiac uptake. At the opposite, this likelihood will be markedly lowered when an absence of any hypermetabolism will be documented together with an absence of any abnormal cardiac uptake. Further studies in other study populations are required for confirmation.

Conclusion.

Hypermetabolism of spleen or BM, defined by FDG activities exceeding that of the liver, is a significant sign of IE and primarily of positive blood culture in patients with known or suspected IE, especially for those without potential liver metabolic disorders (-i.e. patients with neither obesity and nor hyperglycemia). This hypermetabolism could be thus considered as an additional FDG-PET criterion of IE.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Rates of abnormal FDG-PET variables (abnormal cardiac uptake, BM hypermetabolism, spleen hypermetabolism, BM or spleen hypermetabolism) according to the presence of an excluded, possible or definite IE as defined by the modified Duke-Li classification.

Figure 2. Representative PET images (maximal intensity projection images, upper panel), as well as percentages of patients with excluded, possible or definite IE (lower panel), for patients categorized as a function of the presence or absence of abnormal cardiac uptake (Cardiac \pm) and/or of an hypermetabolism of spleen or BM (Metabolism \pm).

REFERENCES

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. 27 févr 2016;387(10021):882-93.
2. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, Gaemperli O, Rouzet F, Hacker M, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(10):1795-815.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
4. Mandry D, Tatopoulos A, Chevalier-Mathias E, Lemarié J, Bollaert P-E, Roch V, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with whole-body computed tomographic angiography in critically ill patients with suspected severe sepsis with no definite diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. oct 2014;41(10):1924-30.
5. Yang J, Liu X, Ai D, Fan J, Zheng Y, Li F, et al. PET Index of Bone Glucose Metabolism (PIBGM) Classification of PET/CT Data for Fever of Unknown Origin Diagnosis. *PloS One*. 2015;10(6):e0130173.
6. Hong YH. Three cases of fever of unknown origin (FUO) with acute multifocal non-bacterial osteitis (NBO) as reactive osteomyelitis. *Rheumatol Int*. janv 2013;33(1):253-7.
7. Mathieu C, Mikail N, Benali K, lung B, Duval X, Nataf P, et al. Characterization of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005585.

8. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, de Vries J, van Dijk APJ, Oyen WJG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nucl Med Commun.* août 2018;39(8):747-52.
9. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):e1-14.
10. de Camargo RA, Bitencourt MS, Meneghetti JC, Soares J, Gonçalves LFT, Buchpiguel CA, et al. The role of 18F-FDG-PET/CT in the Diagnosis of left-sided Endocarditis: native vs. prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 avr 2019;
11. Inoue K, Goto R, Okada K, Kinomura S, Fukuda H. A bone marrow F-18 FDG uptake exceeding the liver uptake may indicate bone marrow hyperactivity. *Ann Nucl Med.* sept 2009;23(7):643-9.
12. Nam H-Y, Kim S-J, Kim I-J, Kim B-S, Pak K, Kim K. The clinical implication and prediction of diffuse splenic FDG uptake during cancer surveillance. *Clin Nucl Med.* oct 2010;35(10):759-63.
13. Kim SY, Moon CM, Yoon H-J, Kim BS, Lim JY, Kim TO, et al. Diffuse splenic FDG uptake is predictive of clinical outcomes in patients with rectal cancer. *Sci Rep.* 4 févr 2019;9(1):1313.
14. Ahn SS, Hwang SH, Jung SM, Lee S-W, Park Y-B, Yun M, et al. Evaluation of Spleen Glucose Metabolism Using 18F-FDG PET/CT in Patients with Febrile Autoimmune Disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2017;58(3):507-13.

15. Rao L, Wang X, Zong Z, Chen Z, Shi X, Yi C, et al. PET-CT for Evaluation of Spleen and Liver 18F-FDG Diffuse Uptake Without Lymph Node Enlargement in Lymphoma. *Medicine (Baltimore)*. mai 2016;95(20):e3750.
16. Lee JW, Lee M-S, Chung IK, Son MW, Cho YS, Lee SM. Clinical implication of FDG uptake of bone marrow on PET/CT in gastric cancer patients with surgical resection. *World J Gastroenterol*. 7 avr 2017;23(13):2385-95.
17. Lee JW, Lee SC, Kim HJ, Lee SM. Prognostic value of bone marrow 18F-FDG uptake on PET/CT in lymphoma patients with negative bone marrow involvement. *Hell J Nucl Med*. avr 2017;20(1):17-25.
18. Lu Y, Grant C, Xie K, Sweiss NJ. Suppression of Myocardial 18F-FDG Uptake Through Prolonged High-Fat, High-Protein, and Very-Low-Carbohydrate Diet Before FDG-PET/CT for Evaluation of Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*. févr 2017;42(2):88-94.
19. Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR Am J Roentgenol*. févr 2008;190(2):W151-156.
20. Viglianti BL, Wong KK, Wimer SM, Parameswaran A, Nan B, Ky C, et al. Effect of hyperglycemia on brain and liver 18F-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography (PET) imaging. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. avr 2017;88:1038-45.
21. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, Baddour LM, Harmsen WS, Steckelberg JM. Medical versus surgical management of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis. *Am J Med*. févr 2006;119(2):147-54.

22. Murphy DJ, Din M, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. févr 2019;26(1):303-8.
23. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MGEH, Budde RPJ. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):1462-5.
24. Scholtens AM, van Aarnhem EEHL, Budde RP. Effect of antibiotics on FDG-PET/CT imaging of prosthetic heart valve endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. nov 2015;16(11):1223.
25. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, Sinha B, Tanis W, Lam MGEH, et al. Improving the Diagnostic Performance of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography in Prosthetic Heart Valve Endocarditis. *Circulation*. 2 oct 2018;138(14):1412-27.
26. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. *Histopathology*. août 2009;55(2):135-44.
27. Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. juin 2002;16(2):339-61, ix.
28. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*. août 2005;5(8):606-16.
29. Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity. *Immunity*. 14 nov 2013;39(5):806-18.
30. Zhao E, Xu H, Wang L, Kryczek I, Wu K, Hu Y, et al. Bone marrow and the control of immunity. *Cell Mol Immunol*. janv 2012;9(1):11-9.

31. Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, Frickhofen N, Reske SN. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. *Eur J Nucl Med.* janv 1999;26(1):31-8.
32. Meier JM, Alavi A, Iruvuri S, Alzeair S, Parker R, Houseni M, et al. Assessment of age-related changes in abdominal organ structure and function with computed tomography and positron emission tomography. *Semin Nucl Med.* mai 2007;37(3):154-72.
33. Yoon H-J, Kim BS, Moon CM, Yoo J, Lee KE, Kim Y. Prognostic value of diffuse splenic FDG uptake on PET/CT in patients with gastric cancer. *PloS One.* 2018;13(4):e0196110.
34. Keramida G, Hunter J, Peters AM. Hepatic glucose utilization in hepatic steatosis and obesity. *Biosci Rep.* déc 2016;36(6).
35. Yoo ID, Lee SM, Lee JW, Oh JE, Cho YJ, Shin HS. The influence of adipose tissue volume can significantly affect the metabolic activity of reference organs in 18F-FDG PET/CT studies of a normal healthy population. *Hell J Nucl Med.* déc 2017;20(3):211-6.
36. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 3 juill 2002;288(1):75-81.
37. Revest M, Doco Lecompte T, Hoen B, Alla F, Selton Suty C, Duval X. Epidémiologie de l'endocardite infectieuse en France [Internet]. 2013. 89-94 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11407

Table 1: Main parameters considered in the analyses with comparisons between groups stratified according to the modified Duke Criterion

	Overall population (n = 129)	Excluded IE (1) (n = 16)	Possible IE (2) (n = 25)	Definite IE (3) (n = 88)	<i>P values</i>		
					<i>Overall</i>	<i>3 vs.1</i>	<i>3 vs.1+2</i>
Male gender	98 (76 %)	7 (44%)	19 (76%)	72 (82%)	0.007	0.003	0.028
Age (years)	67 (57 - 77)	72 (65 - 81)	69 (61 - 78)	65 (54 - 74)	0.10	0.056	0.047
Body mass index (kg.m ⁻²)	25 (22.5 - 29)	24 (21 - 31)	28 (24 - 32)	25 (22.5 - 28)	0.090	0.069	0.084
.Obesity (> 30 kg.m ⁻²)	25 (19%)	4 (27%)	9 (36%)	12 (14%)	0.030	0.24	0.017
Predisposing conditions	96 (74%)	7 (44%)	21 (84%)	68 (77%)	0.013	0.012	0.29
Prosthetic valve	61 (47 %)	4 (25%)	15 (60%)	42 (48%)	0.091	0.11	1.00
Antibiotics onset-to-PET delay (days)	7.0 (4.0 - 10.0)	9.0 (5.0 – 12.0)	5.5 (3.0 – 8.0)	7.0 (4.5 – 10.0)	0.34	0.41	0.69
C-Reactive Protein (mg.L ⁻¹)	79 (29 - 146)	40 (9.2 – 267.0)	50 (19.3 – 108.0)	92.0 (39.0 – 168.0)	0.12	0.31	0.043
Serum creatinine (μmol.L ⁻¹)	92 (69 - 125)	85 (57 - 126)	110 (71 – 140)	89 (70 - 120)	0.37	0.57	0.60
Glycemia (mmol.L ⁻¹)	5.3 (4.8 - 6.2)	6.0 (5.0 - 7.6)	5.2 (4.7 - 5.7)	5.3 (4.9 - 6.1)	0.26	0.14	0.76
Abnormal cardiac FDG uptake	39 (30%)	1 (6%)	2 (8%)	36 (41%)	0.0003	0.009	< 0.0001
BM/Liver SUVmean ratio	1.03 (0.80 - 1.21)	0.89 (0.74 - 1.18)	0.89 (0.72 - 1.07)	1.10 (0.87 - 1.28)	0.013	0.11	0.0036
> 1 (BM hypermetabolism)	66 (51%)	6 (38%)	8 (32%)	52 (59%)	0.030	0.17	0.008
Spleen/Liver SUVmean ratio	1.07 (0.94 - 1.23)	0.95 (0.81 - 1.18)	1.00 (0.85 - 1.19)	1.09 (0.99 - 1.25)	0.11	0.092	0.037
> 1 (spleen hypermetabolism)	81 (64%)	6 (40%)	13 (52%)	62 (71%)	0.028	0.018	0.010
BM or spleen hypermetabolism	93 (73%)	7 (47%)	15 (60%)	71 (82%)	0.004	0.006	0.002

Table 2: Univariable and multivariable P values and corresponding odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for the associations between the presence of a definite IE and PET, clinical and biological variables.

	Univariable logistic regression		Multivariable logistic regression			
	P value	OR (95% CI)	With only PET predictors		With all predictors	
	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)
FDG-PET variables						
BM hypermetabolism	0.009	2.79 (1.29 - 6.03)				
Spleen hypermetabolism	0.011	2.74 (1.26 - 5.95)				
BM or spleen hypermetabolism	0.002	3.63 (1.59 - 8.29)	0.004	3.70 (1.52 - 9.02)	0.014	3.17 (1.26 - 7.96)
Abnormal cardiac uptake	0.0007	8.77 (2.51 - 30.60)	0.001	8.43 (2.34 - 30.38)	0.0007	9.68 (2.61 - 35.96)
Clinical and biological variables						
Male gender	0.025	2.60 (1.13 - 5.98)			0.049	2.77 (1.01 - 7.62)
Age > 67 years	0.064	0.49 (0.23 - 1.04)				
Predisposing conditions	0.28	1.58 (0.69 - 3.60)				
Obesity	0.015	0.33 (0.13 - 0.81)				
Prosthetic valve	0.88	1.06 (0.50 - 2.22)				
Antibiotics onset-to-PET delay > 7 days	0.97	0.98 (0.44 - 2.19)				
C-Reactive Protein > 79 mg.L ⁻¹	0.089	1.93 (0.90 - 4.13)				
Serum creatinine > 92 µmol.L ⁻¹	0.32	0.68 (0.32 - 1.44)				
Abnormal glycemia (> 7 mmol.L ⁻¹)	0.61	0.78 (0.30 - 2.04)				

Table 3: Univariable and multivariable P values and odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for the associations between spleen or BM hypermetabolism and both patients' characteristics and criteria from the modified Duke-Li classification.

	Univariable logistic regression		Multivariable logistic regression		
	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	Absolute Standardized coefficients Beta (SE)
Age > 67 years	0.471	1.34 (0.60 - 2.97)			
Male gender	0.065	2.27 (0.95 - 5.43)			
Obesity	0.010	0.30 (0.12 - 0.75)	0.008	0.26 (0.09 - 0.70)	0.54 (0.20)
Prosthetic valve	0.238	0.62 (0.28 - 1.37)			
Antibiotic onset-to-PET delay > 7 days	0.623	1.24 (0.52 - 2.98)			
C-Reactive Protein > 79 mg.L ⁻¹	0.008	3.14 (1.34 - 7.32)			
Serum creatinine > 92 µmol.L ⁻¹	0.209	0.60 (0.27 - 1.33)			
Abnormal glycemia (> 7 mmol.L ⁻¹)	0.074	0.41 (0.16 - 1.09)	0.048	0.33 (0.11 - 0.99)	0.41 (0.21)
Major Duke-Li criteria					
1 - Positive blood cultures	0.001	3.86 (1.68 - 8.85)	0.001	4.69 (1.90 - 11.55)	0.71 (0.21)
2 - Positive imaging	0.057	2.32 (1.04 - 5.19)			
Minor Duke-Li criteria					
1. Predisposing conditions	0.794	0.88 (0.35 - 2.22)			
2. Fever > 38°C.	0.145	2.08 (0.77 - 5.63)			
3. Vascular phenomena	0.098	1.96 (0.88 - 4.38)			
4. Immunological phenomena	0.328	2.15 (0.45 - 10.22)			
5. Microbiological evidence	0.300	0.56 (0.19 - 1.69)			

Supplemental Table: Comparison of median values [\pm 95% CI] for SUV-mean from liver, BM and spleen, as well as for BM- and spleen-to-liver SUV mean ratios, between patients categorized according to the presence or absence of obesity (Obesity +/-) and/or hyperglycemia (Glycemia +/-).

	Obesity – Glycemia – (n=86)	Obesity + Glycemia – (n=21)	Obesity – Glycemia + (n=18)	Obesity + Glycemia + (n=4)	Global P value
Liver SUV-mean	2.02 [1.72-2.30]	2.41 [2.17-2.97] *	2.45 [2.17-2.74] *	3.11 [2.63-3.52] *	< 0.001
BM SUV-mean	2.13 [1.87-2.45]	2.41 [2.06-2.63]	2.40 [1.79-2.79]	2.36 [1.94-2.62]	0.368
Spleen SUV-mean	2.24 [1.91-2.59]	2.76 [2.07-3.11]	2.52 [2.04-2.89]	2.91 [2.44-3.02]	0.021
BM/liver SUV-mean ratio	1.12 [0.84-1.30]	0.92 [0.76-1.07]	0.95 [0.80-1.16]	0.75 [0.64-0.87]	0.014
Spleen/liver SUV-mean ratio	1.10 [0.99-1.27]	1.04 [0.87-1.04]	1.05 [0.93-1.18]	0.92 [0.83-0.97]	0.044

BM: bone marrow

*: $p < 0.05$ for the comparisons with the group Obesity - / Glycemia -

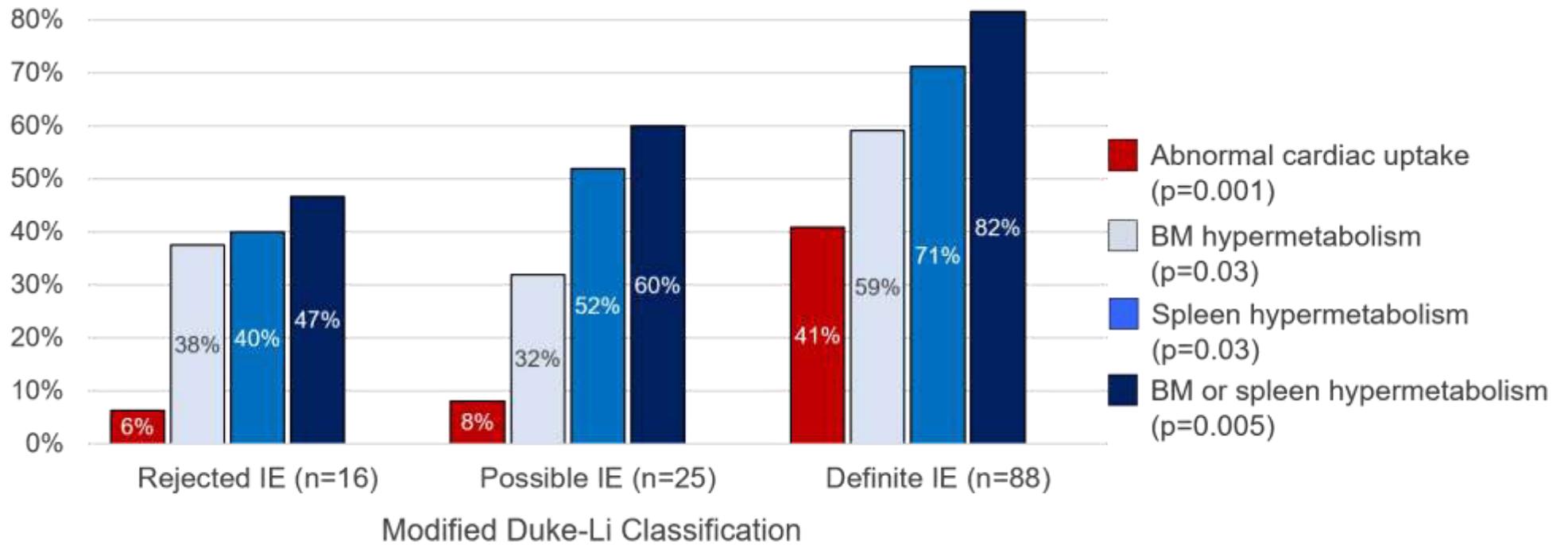


Figure 1

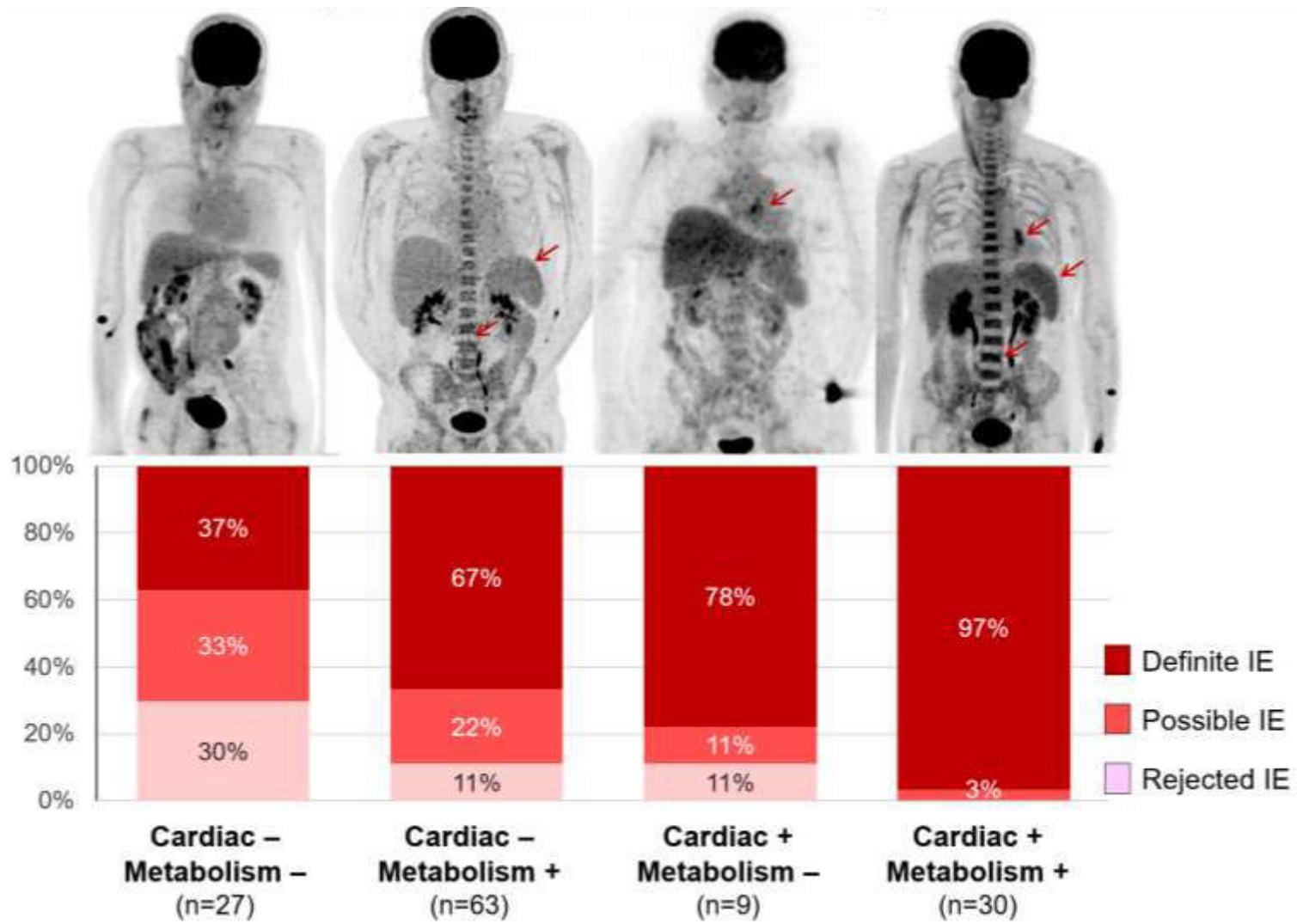


Figure 2

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

I. Conclusion

La TEP au ^{18}F -FDG permet une aide au diagnostic d'endocardite infectieuse lorsqu'elle est réalisée précocement. Les anomalies métaboliques directes, au niveau para-valvulaire, ou indirectes, au niveau splénique et médullaire, peuvent être présentes avant l'apparition des altérations des tissus visibles en imagerie anatomique.

Les études précédentes ont démontré l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG dans la prise en charge de l'endocardite infectieuse. Les nouvelles recommandations de 2015 de l'European Society of Cardiology (ESC) l'intègrent désormais aux critères modifiés de Duke-Li. En revanche, l'American Heart Association (AHA) considère que les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour déterminer la place exacte de la TEP au ^{18}F -FDG dans le diagnostic de l'endocardite infectieuse (38).

Les conclusions de l'étude princeps TEPvENDO rejoignent celles de la société européenne en démontrant son intérêt dans la prise en charge de l'endocardite infectieuse. En effet, bien que la sensibilité de la TEP au ^{18}F -FDG pour le diagnostic d'endocardite infectieuse soit moins élevée en cas d'endocardite sur valve native que sur valve prothétique, l'étude princeps TEPvENDO montre que l'impact sur la prise en charge médicale s'est avéré équivalent et positif à la fois pour les valves natives et pour les valves prothétiques.

De nombreux facteurs peuvent rendre le diagnostic d'endocardite infectieuse délicat en TEP au ^{18}F -FDG, notamment lors de l'interprétation des fixations para-valvulaires. Comme nous l'avons vu précédemment, la nature de la valve, prothétique ou native, mais également la fixation physiologique du myocarde malgré un régime bien conduit sont des sources d'erreur (29–31,39,40). D'autre part, les patients suspects d'endocardite infectieuse et bénéficiant d'une TEP au ^{18}F -FDG appartiennent à une population à forte prévalence d'endocardite infectieuse. Selon les recommandations européennes, il s'agit des patients classés, selon les critères de Duke-Li modifiés, « possibles » ou « rejetés avec une forte suspicion clinique ». Dans cette population, l'introduction de l'antibiothérapie dès la suspicion clinique du diagnostic peut influencer la fixation du ^{18}F -FDG notamment en réduisant l'inflammation locale et donc la concentration du radiotracer à ce niveau (41).

Notre étude est la première à avoir démontré que dans une population avec une forte prévalence d'endocardite infectieuse, l'hypermétabolisme splénique et/ou médullaire est un signe indirect d'endocardite infectieuse. Il pourrait être ainsi considéré en complément du critère conventionnel (anomalie de métabolisme para-valvulaire). En effet, les

hypermétabolismes splénique et médullaire, définis par des activités en FDG supérieures à celle du foie, étaient ici prédictifs d'une endocardite infectieuse certaine, indépendamment ou en association. L'utilisation d'une référence hépatique permet une utilisation simple de ce nouvel outil et une généralisation plus aisée, pour notamment s'affranchir de la variabilité liée à l'utilisation de caméras TEP différentes et aux fluctuations interindividuelles du métabolisme glycolytique.

Le critère d'un hypermétabolisme splénique et/ou médullaire reste cependant à interpréter avec précaution. En effet, il constitue un signe indirect prédictif d'endocardite infectieuse certaine, mais il est surtout corrélé à la présence d'hémocultures positives, un des deux critères majeurs de Duke-Li modifiés. Ce critère est aussi corrélé à l'augmentation des concentrations en Protéine C-Réactive (CRP) dans le sang. Ces augmentations du métabolisme glycolytique au niveau splénique et/ou médullaire sont donc surtout la conséquence d'une diffusion hématologique du germe et de de la réaction inflammatoire qu'elle entraîne, indépendamment de la localisation cardiaque ou extracardiaque de l'infection.

Cette étude a également mis en évidence l'impact de certaines anomalies métaboliques sur l'hypermétabolisme splénique et médullaire décrit dans l'inflammation et l'infection. D'une part, l'hyperglycémie, précédemment rapportée dans la littérature, est un facteur influençant la fixation du ^{18}F -FDG (42,43). Chez nos patients, l'hyperglycémie est associée à une diminution du taux d'hypermétabolisme splénique et/ou médullaire. D'autre part, l'obésité, définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m^2 , est également indépendamment associée à une diminution du taux d'hypermétabolisme splénique et/ou médullaire. Dans notre population, il a été observé une augmentation de l'activité hépatique lorsqu'il était mis en évidence une obésité ou une hyperglycémie. Ceci explique probablement la diminution du taux de détection des anomalies métaboliques spléniques et médullaires chez nos patients obèses et/ou en hyperglycémie. Des études précédentes ont exploré ces phénomènes notamment chez les patients obèses et l'augmentation de l'activité glycolytique hépatique serait en lien avec l'association des anomalies métaboliques engendrées par cet état (44,45). La valeur de SUV hépatique, actuellement utilisée comme référence aussi bien dans les pathologies infectieuses, inflammatoires et oncologiques, est donc à considérer avec précaution chez les sujets obèses.

D'autres facteurs sont associés de façon indépendante à une endocardite infectieuse certaine : l'anomalie de la fixation para-valvulaire et le genre masculin. D'une part, en ce qui concerne l'anomalie de fixation para-valvulaire dans l'endocardite infectieuse, son association avec l'endocardite infectieuse certaine pouvait être attendue. En effet, cette

observation était rapportée dans les cahiers d'observation remplis lors de l'étude princeps TEPvENDO, et a, de ce fait, influencé le diagnostic final. D'autre part, concernant le genre masculin, il a été documenté précédemment en France que la prévalence de l'endocardite infectieuse était plus élevée chez l'homme que chez la femme (17).

II. Perspectives

L'hypermétabolisme splénique ou médullaire, défini par une activité supérieure au foie est un signe significatif d'endocardite infectieuse chez les patients présentant une forte suspicion d'endocardite infectieuse. En association au critère standard (anomalie de la fixation cardiaque), il constitue des critères complémentaires utilisables en pratique clinique courante pour orienter le diagnostic.

Des études futures pourraient évaluer ces signes indirects dans une population à plus faible prévalence d'endocardite infectieuse afin de définir également leur intérêt dans ce contexte.

En revanche, nous avons pu observer que ces anomalies métaboliques étaient également associées aux hémocultures positives. La rate et la moelle osseuse jouent des rôles différents dans l'inflammation systémique. La moelle osseuse est le site de production des cellules souches hématopoïétiques. La rate, quant à elle, permet le développement des lymphocytes B et T lors d'un contact avec les agents pathogènes. Différents germes ont pu être mis en évidence dans notre population. En fonction du type d'agents pathogènes, ces organes lymphoïdes peuvent être stimulés de manière différente. La population de cette étude ne permet pas une analyse en sous-groupe en raison d'effectif faible pour chaque catégorie de germe. Une étude complémentaire rétrospective en incluant des patients supplémentaires pourrait augmenter la puissance de cette dernière et permettre d'étudier l'influence de la nature des germes sur ces signes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Soret M, Bonardel G, Gontier E, Foehrenbach H. Principe et technique de la tomographie d'émission de positons couplée à la tomодensitométrie. Wwwem-Premiumcomdatatraités635-53077 [Internet]. 5 oct 2010 [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/267784>
2. Dreuille O de, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard J-F. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Wwwem-Premiumcomdatatraités635-35518 [Internet]. [cité 5 juin 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/23247/resultatrecherche/2>
3. Puyraimond-Zemmour D, Vignot S. Le métabolisme de la cellule tumorale: l'effet Warburg. *Oncologie*. 1 sept 2013;15(9):435-40.
4. Preiser J, Devos P. Contrôle glycémique et états septiques. *Réanimation*. mai 2008;17(3):192-6.
5. Lonneux M, Sibomana M, Pauwels S, Grégoire V. Données actuelles et perspectives de la tomographie par émission de positrons en oncologie-radiothérapie. Wwwem-Premiumcomdatarevues12783218v3i4S1278321899800699 [Internet]. 16 mars 2009 [cité 1 avr 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/204265/resultatrecherche/11>
6. Ruddle NH, Akirav EM. Secondary Lymphoid Organs: Responding to Genetic and Environmental Cues in Ontogeny and the Immune Response. *J Immunol*. 15 août 2009;183(4):2205-12.
7. Kapetanovic R, Cavillon J-M. Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. *Expert Opin Biol Ther*. juin 2007;7(6):907-18.
8. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for 18F-FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med*. 1 avr 2013;54(4):647-58.
9. Makino T, Hata Y, Otsuka H, Koezuka S, Kikuchi N, Isobe K, et al. Diffuse fluorodeoxyglucose-positron uptake in the bone marrow of a patient with granulocyte colony-stimulating factor-producing pleomorphic carcinoma of the lung: A case report. *Mol Clin Oncol*. juill 2017;7(1):103-6.

10. Hammoud DA, Boulougoura A, Papadakis GZ, Wang J, Dodd LE, Rupert A, et al. Increased Metabolic Activity on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Human Immunodeficiency Virus-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 7 janv 2019;68(2):229-38.
11. Ahn SS, Hwang SH, Jung SM, Lee S-W, Park Y-B, Yun M, et al. Evaluation of Spleen Glucose Metabolism Using 18F-FDG PET/CT in Patients with Febrile Autoimmune Disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2017;58(3):507-13.
12. Kim K, Kim S-J, Kim IJ, Kim BS, Pak K, Kim H. Diffuse increased splenic F-18 fluorodeoxyglucose uptake may be an indirect sign of acute pyogenic cause rather than tuberculous in patients with infectious spondylitis. *Nucl Med Commun.* déc 2011;32(12):1155-61.
13. Salaun PY, Gastinne T, Bodet-Milin C, Campion L, Cambefort P, Moreau A, et al. Analysis of 18F-FDG PET diffuse bone marrow uptake and splenic uptake in staging of Hodgkin's lymphoma: a reflection of disease infiltration or just inflammation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2009;36(11):1813-21.
14. Wollenweber T, Roentgen P, Schäfer A, Schatka I, Zwadlo C, Brunkhorst T, et al. Characterizing the inflammatory tissue response to acute myocardial infarction by clinical multimodality noninvasive imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* sept 2014;7(5):811-8.
15. Jiang L, Xiu Y, Gu T, Dong C, Wu B, Shi H. Imaging characteristics of adult onset Still's disease demonstrated with 18F-FDG PET/CT. *Mol Med Rep.* sept 2017;16(3):3680-6.
16. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet.* 27 févr 2016;387(10021):882-93.
17. Revest M, Doco Lecompte T, Hoen B, Alla F, Selton Suty C, Duval X. Epidémiologie de l'endocardite infectieuse en France [Internet]. 2013. 89-94 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11407
18. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 oct 2009;30(19):2369-413.

19. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2000;30(4):633-8.
20. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 21 nov 2015;36(44):3075-128.
21. Cheng VY, Slomka PJ, Ahlen M, Thomson LEJ, Waxman AD, Berman DS. Impact of carbohydrate restriction with and without fatty acid loading on myocardial 18F-FDG uptake during PET: A randomized controlled trial. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* avr 2010;17(2):286-91.
22. Erba PA, Lancellotti P, Vilacosta I, Gaemperli O, Rouzet F, Hacker M, et al. Recommendations on nuclear and multimodality imaging in IE and CIED infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(10):1795-815.
23. Gomes A, Slart RHJA, Sinha B, Glaudemans AWJM. 18F-FDG PET/CT in the Diagnostic Workup of Infective Endocarditis and Related Intracardiac Prosthetic Material: A Clear Message. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2016;57(11):1669-71.
24. Williams G, Kolodny GM. Suppression of myocardial 18F-FDG uptake by preparing patients with a high-fat, low-carbohydrate diet. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2008;190(2):W151-156.
25. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation.* 22 sept 2015;132(12):1113-26.
26. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis JL, Ninot S, Quintana E, et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Infective Endocarditis and Implantable Cardiac Electronic Device Infection: A Cross-Sectional Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 2016;57(11):1726-32.

27. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC, Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Vivas D, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in prosthetic infective endocarditis and cardiac implantable electronic device infection: comparison of different interpretation criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2016;43(13):2401-12.
28. Kouijzer IJE, Berrevoets MAH, Aarntzen EHJG, de Vries J, van Dijk APJ, Oyen WJG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography combined with computed tomography as a diagnostic tool in native valve endocarditis. *Nucl Med Commun*. août 2018;39(8):747-52.
29. de Camargo RA, Bitencourt MS, Meneghetti JC, Soares J, Gonçalves LFT, Buchpiguel CA, et al. The role of 18F-FDG-PET/CT in the Diagnosis of left-sided Endocarditis: native vs. prosthetic valves endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 5 avr 2019;
30. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, van Melle JP, Willems TP, Maass AH, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):e1-14.
31. Mathieu C, Mikail N, Benali K, lung B, Duval X, Nataf P, et al. Characterization of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):e005585.
32. Scholtens AM, Swart LE, Kolste HJT, Budde RPJ, Lam MGEH, Verberne HJ. Standardized uptake values in FDG PET/CT for prosthetic heart valve endocarditis: a call for standardization. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. déc 2018;25(6):2084-91.
33. Lee JW, Lee SC, Kim HJ, Lee SM. Prognostic value of bone marrow 18F-FDG uptake on PET/CT in lymphoma patients with negative bone marrow involvement. *Hell J Nucl Med*. avr 2017;20(1):17-25.
34. Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, Frickhofen N, Reske SN. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. *Eur J Nucl Med*. janv 1999;26(1):31-8.
35. Meier JM, Alavi A, Iruvuri S, Alzeair S, Parker R, Houseni M, et al. Assessment of age-related changes in abdominal organ structure and function with computed tomography and positron emission tomography. *Semin Nucl Med*. mai 2007;37(3):154-72.

36. Boktor RR, Walker G, Stacey R, Gledhill S, Pitman AG. Reference range for inpatient variability in blood-pool and liver SUV for 18F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mai 2013;54(5):677-82.
37. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3059-68.
38. Saraste A, Knuuti J. Guidelines in review: Comparison of ESC and AHA guidance for the diagnosis and management of infective endocarditis in adults. Are the differences clinically relevant? The European perspective. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* févr 2019;26(1):309-12.
39. Lu Y, Grant C, Xie K, Sweiss NJ. Suppression of Myocardial 18F-FDG Uptake Through Prolonged High-Fat, High-Protein, and Very-Low-Carbohydrate Diet Before FDG-PET/CT for Evaluation of Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Clin Nucl Med.* févr 2017;42(2):88-94.
40. Scholtens AM, Swart LE, Verberne HJ, Tanis W, Lam MGEH, Budde RPJ. Confounders in FDG-PET/CT Imaging of Suspected Prosthetic Valve Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):1462-5.
41. Scholtens AM, van Aarnhem EEHL, Budde RP. Effect of antibiotics on FDG-PET/CT imaging of prosthetic heart valve endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* nov 2015;16(11):1223.
42. Büsing KA, Schönberg SO, Brade J, Wasser K. Impact of blood glucose, diabetes, insulin, and obesity on standardized uptake values in tumors and healthy organs on 18F-FDG PET/CT. *Nucl Med Biol.* févr 2013;40(2):206-13.
43. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 1993;34(1):1-6.
44. Kamimura K, Nagamachi S, Wakamatsu H, Higashi R, Ogita M, Ueno S, et al. Associations between liver (18)F fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation and various clinical parameters in a Japanese population: influence of the metabolic syndrome. *Ann Nucl Med.* avr 2010;24(3):157-61.

45. Rubello D, Gordien P, Morliere C, Guyot M, Bordenave L, Colletti PM, et al. Variability of Hepatic ¹⁸F-FDG Uptake at Interim PET in Patients With Hodgkin Lymphoma. *Clin Nucl Med.* août 2015;40(8):e405-410.

VU

NANCY, le 28 mai 2019

Le Président de Thèse

Professeur Pierre-Yves MARIE

NANCY, le 29 mai 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10724

NANCY, le 3 juin 2019

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME

Objectifs. Les hypermétabolismes splénique et médullaire ont été décrits dans la littérature comme des signes indirects d'une pathologie inflammatoire et/ou infectieuse en TEP au ^{18}F -FDG. Cette étude a pour but d'évaluer la valeur diagnostique de ces signes chez des patients avec endocardite infectieuse (IE) connue ou suspectée.

Matériel et méthodes. Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude princeps multicentrique TEPvENDO, PHRC national dans lequel une TEP au ^{18}F -FDG a été réalisée dans une population présentant une probabilité élevée d'EI. Les patients ont été inclus prospectivement pour l'étude TEPvENDO dans 8 centres français. La valeur moyenne de Standardized Uptake Value (SUV) a été déterminée pour la rate et la moelle osseuse. Les hypermétabolismes splénique et médullaire étaient définis par des valeurs de SUV supérieures à celles du foie.

Résultats. Un total de 129 patients a été inclus dans cette étude, 47% étaient porteurs d'une valve prothétique. Selon les critères modifiés de Duke-Li, l'EI était certaine pour 88 patients, possible pour 25 patients et exclue pour 16 patients. Les anomalies de fixation cardiaque évoquant une endocardite infectieuse étaient retrouvées chez 41% (36/88) de la population EI certaine, 8% (2/25) pour celle EI possible et 6% (1/16) pour celle EI exclue ($p < 0,001$). Les taux correspondants pour la présence d'un hypermétabolisme splénique ou médullaire étaient de 82% (71/87), 60% (15/25) et 47% (7/15) ($p=0,005$). Ces hypermétabolismes étaient un facteur prédictif indépendant d'une EI certaine ($p=0,014$; odd ratio (OR) : 3,2 [intervalle de confiance à 95% : 1,3-8,0]) mais ils étaient avant tout liés à la présence d'une hémoculture positive, constituant un critère majeur de Duke-Li ($p=0,001$; OR : 4,7 [1,9-11,6]). Une EI certaine a été rapportée chez 97% (29/30) des patients présentant à la fois une anomalie de fixation cardiaque et un hypermétabolisme splénique ou médullaire, chez 78% (7/9) de ceux présentant uniquement une anomalie de fixation cardiaque, 67% (42/63) de ceux avec seulement un hypermétabolisme splénique ou médullaire et 37% (10/27) de ceux sans hypermétabolisme splénique ou médullaire et sans anomalie de la fixation cardiaque.

Conclusion. Un hypermétabolisme splénique ou médullaire constitue un signe significatif bien qu'indirect de l'endocardite infectieuse et par conséquent, il pourrait être considéré en complément des critères diagnostiques conventionnels.

TITRE EN ANGLAIS : Hypermetabolism of spleen or bone marrow constitutes an additional diagnostic criterion of infective endocarditis at FDG-PET.

MOTS CLES : endocardite infectieuse, tomoscintigraphie par émission de position, ^{18}F -FDG, rate, moelle osseuse.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018-2019

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Université Lorraine Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre-lès-Nancy
