Comparaison des performances diagnostiques de la TEP-TDM au 18F FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche

Carole de Vaugelade Du Breuillac

▶ **To cite this version:**

Carole de Vaugelade Du Breuillac. Comparaison des performances diagnostiques de la TEP-TDM au 18F FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01975810

HAL Id: dumas-01975810

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01975810

Submitted on 9 Jan 2019

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.

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018 Thèse n° 3132

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 02.10.2018

Par

Carole de VAUGELADE du BREUILLAC

Née le 01.03.1990 à Poitiers

COMPARAISON DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP-TDM AU ^{18}F-FDG ET DE LA SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUÉS DANS LES INFECTIONS DE DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE.

DIRECTEUR DE THESE

Dr Ghoufrane TLILI

MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Laurence BORDENAVE	Présidente du jury
Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ	Juge
Monsieur le Professeur Laurent BARANDON	Juge
Madame le Docteur Karine NUBRET-LE CONIAT	Juge
Madame le Docteur Carine GREIB	Juge

RAPPORTEUR

Monsieur le Professeur François ROUZET

TITRE : Comparaison des performances diagnostiques de la TEP au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche.

RÉSUMÉ :

Contexte L'utilisation du dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) est en expansion chez les patients en insuffisance cardiaque avancée. Cependant, les infections liées au dispositif sont un défi à reconnaître et à traiter en raison d'un taux de morbidité et de mortalité important. Le rôle de l'imagerie de médecine nucléaire n'est pas encore bien établi pour les infections de DAVG. La présente étude compare les performances diagnostiques de la tomographie par émission de positons / tomodensitométrie au ^{18}F-fluorodéoxyglucose (TEP-TDM au ^{18}F-FDG) et de la scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM) pour le diagnostic d'infections chez des patients porteurs d'un DAVG à flux continu.

Méthodes A partir d'une base de données complétée de manière prospective nous avons analysé rétrospectivement les performances diagnostiques de la SLM et de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG chez 24 patients ayant un DAVG avec une infection suspectée liée au dispositif. Les deux types d'examens ont été systématiquement réalisés chez tous les patients. Le diagnostic d'infection fut établi selon les critères ISHLT.

Résultats Parmi les 24 patients inclus, 15 avaient une infection spécifique du DAVG (5 au niveau de la pompe et/ou canule d'insertion myocardique et 10 au niveau de la driveline), 6 avaient une infection liée au DAVG, tandis que 3 patients avaient une infection non liée au DAVG. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision étaient de 95,2 %, 66,7 %, 95,2 %, 66,7 % et 91,6 %, respectivement, pour la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et 71,4 %, 100 %, 100 %, 33,3 %, et 75 %, respectivement, pour la SLM. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG a montré une sensibilité significativement plus élevée ($p = 0,01$) que la scintigraphie aux leucocytes marqués.

Conclusion La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la SLM s'avèrent très efficaces pour le diagnostic des infections de DVAG. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG montre une sensibilité significativement plus élevée et pourrait être proposée en tant que procédure de médecine nucléaire de premier choix.

MOTS CLÉS : infection, ^{18}F-FDG, TEP-TDM, DAVG, interprétation.

TITLE : Infections in patients using ventricular assist devices : comparison of the diagnostic performance of ^{18}F-FDG PET/CT scan and leucocyte labeled scintigraphy.

ABSTRACT :

Background The usage of left-ventricular-assist-device (LVAD) is increasing in patients with advanced heart failure. However, device-related infections are a challenge to recognize and to treat, with an important morbidity and mortality rate. The role of nuclear medicine imaging remains not well established for LVAD infections. The present study compared the accuracy of positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F-fludeoxyglucose (^{18}F-FDG PET/CT) and radiolabeled leucocyte scintigraphy for the diagnosis of infections in patients supported with a continuous-flow LVAD.

Methods From a prospectively maintained database, we retrospectively analyzed the diagnostic performance of radiolabeled leucocyte scintigraphy and ^{18}F-FDG PET/CT in 24 patients who had a LVAD with a suspected device-related infection. Both examinations were routinely performed in all patients. Infection was assessed by the ISHLT criteria.

Results Twenty-four patients were included, 15 had a specific VAD infection (5 cardiac-LVAD and 10 driveline), 6 had a VAD-related infection, while 3 patients had a non-VAD-related infection. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were 95.2 %, 66.7 %, 95.2 %, 66.7 %, and 91.6 %, respectively, for ^{18}F-FDG-PET and 71.4 %, 100 %, 100 %, 33.3 %, and 75 %, respectively, for leucocyte scintigraphy. ^{18}F-FDG PET/CT showed significantly higher sensitivity (p=0.01) than leucocyte scintigraphy.

Conclusion ^{18}F-FDG PET/CT and radiolabeled leucocyte scintigraphy SPECT carry high performance in the diagnostic of LVAD infections. ^{18}F-FDG PET/CT shows significantly higher sensitivity and could be proposed as first-line nuclear medicine procedure.

KEYWORDS : infection, ^{18}F-FDG, PET, LVAD, image interpretation

REMERCIEMENTS

A la présidente de jury,

Madame le Professeur Laurence BORDENAVE,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de service du service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider cette thèse et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre engagement et votre disponibilité tout au long de mon internat. Mes deux semestres passés dans votre service m'ont énormément apporté et je me réjouis d'y revenir pour mon assistanat. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Ghoufrane TLILI,

Praticien Hospitalier,

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Un immense merci pour ta disponibilité, ton aide, ta patience, ta bonne humeur tout au long de ce travail dont tu es à l'origine. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi, que ce soit pour la thèse ou en stage au quotidien. Sois assurée de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre implication et votre enseignement tout au long de mon internat. Mon premier semestre de médecine nucléaire dans votre service m'a fait découvrir et aimer cette spécialité. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Laurent BARANDON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Thoracique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Karine NUBRET-LE CONIAT,

Praticien Hospitalier,

Service de Cardiologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité, de votre bonne humeur et de vos conseils précieux sur les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Carine GREIB,

Praticien Hospitalier,

Service de Médecine Interne, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur François ROUZET,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Vous m'avez fait l'honneur de relire et rapporter ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Benjamin, merci de me soutenir, de me faire rire, de me rendre heureuse au quotidien. Avec toi la vie est tout simplement plus belle. T'avoir rencontré est la meilleure chose qui me soit arrivée.

A ma famille, pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.
Un remerciement tout particulièrement pour mon papa. Merci pour ton soutien sans faille depuis toujours, tes encouragements, ta présence. J'espère te rendre fier.

A Sophie et Adeline, les sous-colleuses les plus géniales (et les plus folles) !
A nos fous rires, nos week-ends aux 4 coins de la France, nos productions littéraires (cf Spotted Poitiers et un grand cerf), nos essais dans le cinéma honteusement censurés pour le gala de P2, nos coups de gueule (vidéo Conf + -> pas content ! pas content !), nos moments de gagatitude devant Juju qui ne font que commencer. Merci d'être toujours là.

A Emilie, Camille, Manu, mes oufs de copains. Vous avez rendu mes années de fac tout simplement formidables, malgré quelques plans disons… hallucinants ! Malgré la distance la meute de loups perdurera et c'est toujours aussi génial de vous retrouver. Dommage tout de même que mon cher coloc adoré n'ait pas été réellement champion régional de belote…mais si tu m'expliques l'histoire des bâches noires j'oublierai ça. Allez le foot !

A Solenne, Céline et Maud, je ne compte plus nos années d'amitié qui commencent à être très nombreuses (et ça ne nous rajeunit pas) ! Grâce à vous j'ai atteint des compétences plus qu'honorables en cyclisme/cabanes à huitres et en alpinisme/tarte à la myrtille. Et merci à toi Maud d'avoir corrigé mon anglais bancal pour l'article.

A Marie-Ambre, merci de m'avoir fait découvrir Bordeaux comme tu l'as si bien fait. Montmorillon a beau être un patelin perdu aux yeux de tous, c'est quand même de là que viennent les meilleurs.

A mes copains du lycée, de la fac et d'ailleurs : Adrien, Clémentine, Carole, Guillaume, Henry, Camille, David, Jeanjean, Chloé, Pauline.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie et participé à ma formation,

A toute l'équipe de médecine nucléaire de Haut-Lévêque :

- Au professeur Elif Hindié, aux docteurs Eric Laffon, Martine Guyot, Jean-Baptiste Pinaquy, Paul Schwartz, Charles Mesguich : merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre sympathie et votre soutien tout au long de mon cursus.
- À tous les manips, les pharmaciens, les secrétaires, les radiophysiciens : merci pour votre accueil, bonne humeur, et votre patience.

A toute l'équipe de médecine nucléaire de Bergonié :

- Merci aux docteurs Anne-Laure Cazeau et Yann Godbert pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre gentillesse et pour ces moments passés à vos côtés.
- A tous les manips, secrétaires, pharmaciens, ASH, radiophysiciens : merci pour ce super semestre passé avec vous tous. Une mention particulière pour les manips, pour votre bonne ambiance résistante à toute épreuve, votre enthousiasme et vos petits moments de folie. Mon casque de vélo s'en souvient encore !

A toute l'équipe de médecine nucléaire de Pellegrin :

- Merci aux docteurs Henri de Clermont, Paolo Zanotti, Clémence Houard pour m'avoir fait découvrir et aimer la médecine nucléaire.
- A tous les manips, secrétaires, pharmaciens, aides-soignants, radiophysiciens : merci pour votre accueil et votre encadrement dans mes débuts d'internat.

A toute l'équipe de médecine nucléaire de Pau :

- Merci aux docteurs Karine Massaloux et Martin Ananos pour votre accueil, votre sympathie et vos enseignements.
- A tous les manips, secrétaires, au pharmacien, aux radiophysiciennes, aux ASH : merci pour votre accueil et ces 6 mois passés avec vous. Je me doutais que les palois étaient des gens sympathiques, j'en ai maintenant la confirmation !

A toute l'équipe de médecine nucléaire de Bayonne :

- Aux docteurs Benoit Scarwell, Claire Galy-Lacour, Jean-Baptiste Allard : merci pour votre accueil dans le pays basque et votre enseignement.
- Merci aux manipulateurs, aux secrétaires, au pharmacien et radiophysicien pour votre accueil et votre sympathie tout au long du semestre.

A toute l'équipe de radiologie de Bergonié, pour votre accueil et pour m'avoir fait découvrir cette passionnante spécialité qu'est la radiologie.

A toute l'équipe d'oncologie de Mont de Marsan médicale et paramédicale :
Je n'oublierai jamais ces 6 mois passés à vos côtés. Je n'aurais pas pu commencer mes premiers pas d'interne dans une meilleure équipe que la vôtre. Vous m'avez fait aimer cette merveilleuse spécialité qu'est l'oncologie. Votre gentillesse et votre dévouement pour les patients resteront un modèle pour moi.

A mes cointernes de médecine nucléaire : Quentin C, Romain, Quentin G, Alexandre, Paul, Vincent. Très heureuse d'avoir passé mon internat à vos côtés, je vous souhaite le meilleur pour la suite !

Aux Atomic Princess (je me demande si j'assume pleinement le surnom !), Saclay n'aurait pas été pareil sans vous. Mention spéciale pour ma chère Blandine TruffauLT, pour ces moments passés en ta compagnie, pour avoir fait mon créneau lors d'une intense panique dans les rues de Paris, pour nos débriefings d'émissions hautement culturelles sur M6 et bien d'autres encore.

A mes cointernes radiologues : Julia, Marie-Annaig, Nina, Caroline, Pierre-François, Hubert. Merci pour ces bons moments passés ensemble et pour votre patience devant mes innombrables questions scannographiques !

A Claudia, merci pour ta bonne humeur, nos aprem molky/fléchettes et nos apéros (et à notre sens de l'orientation très développé pour se rendre à 1km de Haut Leveque avec GPS !).

A tous ceux que je n'ai pas cités, mais auxquels je pense.

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES FIGURES 14
ABRÉVIATIONS 16
INTRODUCTION 18

PARTIE I. L'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE 19
I. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE 20
1. Physiopathologie 20
2. Etiologies 21
3. Symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque 21
4.Terminologie 22
5. Insuffisance cardiaque terminale 23
6. Traitement 23
7. La transplantation cardiaque 24
II. L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE DE LONGUE DUREE 27
1. Généralités 27
2. Impact sur la survie et épidémiologie 27
3. Indications 29
4. Caractéristiques techniques 29
5. Biomatériaux 32
6. Complications 33
III. INFECTIONS DES DISPOSITIFS D'ASSITANCE VENTRICULAIRE GAUCHE 35
1. Physiopathologie 35
2. Définition des infections de DAVG 37
3. Traitement des infections de DAVG 38
4. Diagnostic 39

PARTIE II. IMAGERIE NUCLEAIRE 43
I. GENERALITES 44
1. L'imagerie fonctionnelle et métabolique 44
2. La réaction immunitaire 44
3. Les radiopharmaceutiques disponibles en imagerie infectieuse 47

4. Le rôle du médecin nucléaire 48
II. TEP-TDM au ^{18}F-FDG 50
1. Principe de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG 50
2. Détection des photons 51
3. Reconstruction tomographique 52
4. Correction d'atténuation 52
5. Quantification 52
6. Caractéristiques du ^{18}F-FDG 54
7. Modalités de préparation et de réalisation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG 55
8. Place de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans les infections de DAVG 57
III. SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUES 59
1. Principe de la scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM) 59
2. Bases physiques de la scintigraphie 59
3. Modalités de réalisation de la scintigraphie aux leucocytes marqués 61
4. Place de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de DAVG 62
IV. AVANTAGES ET LIMITES DE L'IMAGERIE NUCLÉAIRE DANS L'INFECTION ET L'INFLAMMATION 64
1. Pièges spécifiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans l'inflammation et l'infection 64
2. Avantages et inconvénients de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la SLM 65
3. Comparaison de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués : données de la littérature. 68

PARTIE III. ETUDE : COMPARAISON DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP-TDM AU ^{18}F-FDG ET DE LA SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUÉS DANS LES INFECTIONS DE DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE. 70
I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 71
II. MATERIELS ET METHODES 71
1. Patients 71
2. Définition des infections de DAVG 74
4. Protocole de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG 75
5. Analyse et interprétation des images 75
6. Analyse statistique 78
III. RESULTATS 79
1. Caractéristiques cliniques 79
2. Statut infectieux des patients 79

3. Performances de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG 81
4. Performances de la scintigraphie aux leucocytes marqués 82
5. Comparaison des performances de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués 85
IV. DISCUSSION 89
1. TEP-TDM au ^{18}F-FDG 89
2. Scintigraphie aux leucocytes marqués 92
3. Cas discordants 93
4. Limites 94
V. CONCLUSION 96

BIBLIOGRAPHIE 97
SERMENT D'HIPPOCRATE 105

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Taux d'accès à la greffe cardiaque en France en 2016. 25
Figure 2. Distribution des dispositifs d'assistance ventriculaire par année d'implantation entre 2006 et 2014. 28
Figure 3. Distribution des dispositifs d'assistance ventriculaire par année d'implantation au CHU de Bordeaux entre 2008 et 2016. 29
Figure 4. Zones de Dacron au niveau d'un DAVG (HeartMate II®). 32
Figure 5. Développement et structure d'un biofilm bactérien. 36
Figure 6. Illustration des infections spécifiques, relatives et non liées aux DAVG. 38
Figure 7. Les acteurs de l'inflammation. 45
Figure 8. Mécanismes de l'immunité innée et adaptative. 46
Figure 9. Biomarqueurs de l'inflammation. 48
Figure 10. Désintégration β+ et annihilation du positon avec un électron 51
Figure 11. Accumulation métabolique du ^{18}F-FDG dans les cellules tumorales. 54
Figure 12. Grades de suppression de la fixation myocardique physiologique selon différentes méthodes de préparations avant l'injection du ^{18}F-FDG 55
Figure 13. Interaction photons/matière. Effet prédominant en fonction de Z et de E. 60
Figure 14. Principe de la gamma-caméra. 61
Figure 15. Echelle d'interprétation visuelle de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG pour l'analyse du DAVG. 77
Figure 16. Exemple d'un cas d'infection spécifique d'un HeartMate II®. 86
Figure 17. Discordance entre la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués (exemple n°1). 87
Figure 18. Discordance entre la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués (exemple n°2). 88
Figure 19. Proposition d'algorithme décisionnel concernant les examens de médecine nucléaire en cas de suspicion d'infection de DAVG. 91

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque. 22
Tableau 2. Définition de l'insuffisance cardiaque. 23
Tableau 3. Dispositifs d'assistance ventriculaire gauche utilisés au CHU de Bordeaux. 31
Tableau 4. Aliments autorisés et interdits pour le régime riche en lipides et pauvre en glucides avant un TEP-TDM au ^{18}F-FDG 56
Tableau 5. Avantages et inconvénients de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués. 67
Tableau 6. Caractéristiques des patients avec une infection suspectée du DAVG. 73
Tableau 7. Résultats de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués en cas de suspicion d'infection chez des patients porteurs de DAVG. 84
Tableau 8. Performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués. 85

ABRÉVIATIONS

AVC : Accident vasculaire cérébral

BNP : Peptide natriurétique de type B

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIED : Cardiac implantable electronic device

CT : Computed tomography

DVAG : Dispositif d'assistance ventriculaire gauche

DL : Driveline

DT : Destination therapy

EANM : European association of nuclear medicine

ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines

ESC : European society of cardiology

^{18}F-FDG : ^{18}F-fluorodeoxyglucose

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HMPAO : Hexamethylpropyleneamine oxime

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

INTERMACS : Interagency registry for mechanically assisted circulatory support

ICT : Insuffisance cardiaque terminale

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRM : Imagerie par resonance magnétique

ISHLT : International society for heart and lung transplantation

LVAD : Left-ventricular assist device

MLEM : Maximum likelihood estimation method

MBP : Mediastinal blood pool

MBq : Mega Becquerel

MR : Magnetic resonance

NYHA : New York heart association

OSEM : Ordered subset expectation maximization

PAMP : Pathogen associated molecular patterns

PMH : Par million d'habitants

ROC : Receiver operating characteristics

SLM : Scintigraphie aux leucocytes marqués

SPECT : Single-photon emission computed tomography

SU : Super urgence

SUV : Standard uptake value

^{99m}Tc : Technetium-99m

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

VAD : Ventricular assist device

WBC : White blood cell

INTRODUCTION

Avec une prévalence estimée à 2,3 % dans la population adulte en France soit près de 1 130 000 personnes touchées (1), l'insuffisance cardiaque représente un problème majeur de santé publique. Cette pathologie fréquente et de mauvais pronostic tend à augmenter du fait du vieillissement de la population. Le traitement non médicamenteux de l'insuffisance cardiaque terminale (ICT) inclut aux côtés de la transplantation le défibrillateur implantable, la stimulation cardiaque multisite et enfin l'assistance ventriculaire. Dans un contexte de pénurie de greffon cardiaque et de progrès technologiques, les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) se sont nettement développés ces dernières années, que ce soit en tant que thérapie définitive ou en attente de transplantation.

Malgré une amélioration de la survie par rapport au traitement médical optimal seul (2), les patients porteurs de DAVG sont à risque de complications. Parmi elles, les infections relatives aux DAVG sont associées à une importante morbi-mortalité. Elles impliquent souvent une antibiothérapie au long cours, parfois un changement de tout ou partie du dispositif, ou encore une inscription sur la liste de transplantation cardiaque en Super-Urgence (SU). Il est donc important de pouvoir les reconnaître précocement afin de démarrer un traitement adéquat.

Le diagnostic des infections relatives aux DAVG repose sur un ensemble d'éléments cliniques, biologiques et sur les données de l'imagerie. Les recommandations de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (3) précisent que la TEP-TDM au ^{18}F-FDG ou la scintigraphie aux leucocytes marqués peuvent être réalisées en option pour rechercher une infection du DAVG, mais la place de ces deux examens reste encore mal définie.

Après quelques rappels sur l'insuffisance cardiaque et ses traitements, nous détaillerons les bases pratiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués.

Par la suite, nous développerons notre étude sur la comparaison des performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de DAVG.

PARTIE I. L'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE

I. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

L'insuffisance cardiaque se définit par l'incapacité du cœur à assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et nutritionnels du corps humain. En augmentation, notamment en raison du vieillissement de la population, elle touche actuellement plus de 1 130 000 français et était responsable de 69 972 décès en France en 2011 (1).

1. Physiopathologie

L'insuffisance cardiaque peut être provoquée par un ou plusieurs des mécanismes suivants (4) :

- Une diminution de la contractilité du muscle cardiaque, entraînant une dysfonction systolique. Elle est souvent due à une destruction des cardiomyocytes suite à un infarctus ou une fibrose par exemple.
- Un trouble de la relaxation diastolique du ventricule ou dysfonction diastolique, entraînant une diminution du remplissage ventriculaire. Elle peut être due à une perturbation de la relaxation diastolique précoce, à une augmentation de rigidité de la paroi ventriculaire ou les deux associés.
- Une augmentation de la post-charge, où il existe une diminution du débit systolique en raison d'une résistance accrue à l'écoulement, comme par exemple en cas de sténose aortique ou d'hypertension artérielle sévère.
- Une surcharge volumique, qui se produit lorsqu'une partie du débit systolique ne parvient pas à l'organisme, mais retourne vers l'oreillette lors de la systole, comme en cas d'insuffisance mitrale, ou bien qu'elle reflue pendant la diastole de l'aorte vers le ventricule gauche comme en cas d'insuffisance aortique.

Plusieurs mécanismes peuvent alors se mettre en place pour compenser la diminution du débit cardiaque : modifications neurohormonales, compensation rénale, extraction périphérique d'oxygène… Au stade initial d'insuffisance cardiaque, ces mécanismes permettent le plus souvent d'obtenir une situation pratiquement normale au repos ou en cas

d'effort modéré. En revanche, à un stade plus avancé, ils peuvent eux-mêmes accélérer la progression de la maladie et majorer les symptômes.

2. Etiologies

Bien que dans plus de 2/3 des cas l'insuffisance cardiaque soit liée à une maladie coronarienne, elle peut avoir de multiples causes, pouvant être classées en 3 groupes :

- Cardiomyopathies : ischémique, toxique, inflammatoire, auto-immune, infectieuse, infiltrative, troubles métaboliques, anomalies génétiques ;
- Anomalie de remplissage : hypertension, pathologies valvulaires, pathologies péricardiques et endocardiques, surcharge volumique ;
- Arythmies : tachyarythmie, bradyarythmie.

3. Symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque

Ce syndrome clinique est caractérisé par des symptômes cliniques pouvant être accompagnés ou non de signes résumés dans le tableau ci-dessous :

Symptômes	**Signes**
Typiques	*Spécifiques*
Dyspnée Orthopnée Dyspnée paroxystique nocturne Fatigue, tolérance diminuée à l'effort Œdème des chevilles	Elévation de la pression veineuse jugulaire Reflux hépato-jugulaire Troisième bruit auscultatoire (rythme de galop) Déplacement latéral de l'apex
Moins typiques	*Moins spécifiques*
Toux nocturne Respiration sifflante Sensation de ballonnement Perte d'appétit	Prise de poids (> 2 kg/semaine) Perte de poids (dans l'insuffisance cardiaque avancée) Cachexie

Confusion (surtout chez les personnes âgées) Dépression Palpitations Vertiges Syncope Essoufflement à l'antéflexion	Œdème périphérique Crépitants pulmonaires Matité aux bases pulmonaires (épanchement) Tachycardie Pouls irrégulier Tachypnée Respiration de Cheyne Stokes Hépatomégalie Ascite Extrémités froides Oligurie Hypotension

Tableau 1. Symptômes et signes de l'insuffisance cardiaque.

Source : Guidelines de la société européenne de cardiologie (5).

4.Terminologie

L'insuffisance cardiaque peut être définie selon son évolution dans le temps, et un patient atteint d'insuffisance cardiaque chronique peut présenter au cours de sa vie des phases de décompensation aigüe. Celles-ci sont liées soit à une rétention hydrosodée avec prise de poids soit à une déstabilisation hémodynamique aigüe (troubles hémodynamiques, pic hypertensif), se traduisant par une congestion pulmonaire (6). Les épisodes de décompensation cardiaque nécessitent une prise en charge rapide conduisant le plus souvent à une hospitalisation en urgence. Ils étaient responsables de 165 231 hospitalisations en 2010, avec un taux de décès de 8 % au cours de ces hospitalisations (7).

En 2016, la Société Européenne de Cardiologie (ESC) introduit une nouvelle classification de l'insuffisance cardiaque, en modifiant le seuil de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

(FEVG) utilisé pour classer les patients atteints d'insuffisance cardiaque. On distingue ainsi 3 sous-groupes résumés dans le tableau ci-dessous :

	IC à FEVG réduite	**IC à FEVG moyennement altérée**	**IC à FEVG préservée**
Critères	Symptômes +/- signes	Symptômes +/- signes	Symptômes +/- signes
	FEVG < 40 %	40 % ≤ FEVG < 49 %	FEVG ≥ 50 %
	-	1. BNP élevé 2. Au moins 1 critère additionnel : - maladie cardiaque structurelle (HVG ou dilatation de l'oreillette gauche) - dysfonction diastolique	1. BNP élevé 2. Au moins 1 critère additionnel : - maladie cardiaque structurelle (HVG ou dilatation de l'oreillette gauche) - dysfonction diastolique

Tableau 2. Définition de l'insuffisance cardiaque.

Source : Guidelines de la société européenne de cardiologie (5).

5. Insuffisance cardiaque terminale

La classification fonctionnelle NYHA (8) est utilisée pour décrire la sévérité des symptômes et l'intolérance à l'exercice. L'insuffisance cardiaque terminale est définie par un stade NYHA 3 ou 4 malgré un traitement médical, électrique et chirurgical optimal (9,10). Elle est de mauvais pronostic, puisque la mortalité à 1 an est supérieure à 50 %.

6. Traitement

Une fois porté le diagnostic d'insuffisance cardiaque, il faut en préciser l'origine et rechercher, en particulier, une cause curable (par exemple : maladie valvulaire opérable).

Quelle que soit l'origine de l'insuffisance cardiaque, le régime hyposodé (3 à 4 grammes de sel maximum par jour) doit être systématique.

Le traitement médicamenteux recommandé chez les patients symptomatiques présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite doit comporter un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), un béta-bloquant, et un antagoniste de l'aldostérone (5). D'autres traitements peuvent être associés selon les cas, tels que les diurétiques.

Au traitement médicamenteux s'associent les traitements rythmologiques : pose de pacemaker pour la resynchronisation cardiaque et/ou défibrillateur pour intervenir sur les troubles du rythme ventriculaires et éviter les morts subites.

7. La transplantation cardiaque

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale (ICT), la transplantation est le traitement de référence mais avec moins de 5000 donneurs d'organes disponibles dans le monde en 2014 (11), son impact épidémiologique demeure très faible.
En France, le nombre de malades inscrits sur liste d'attente de greffe cardiaque ne cesse d'augmenter, avec un taux de 8,6 par million d'habitants (pmh) en 2016, alors qu'il était de 7,9 pmh en 2011, ce qui constitue une augmentation du nombre de nouveaux inscrits de 11 % en 6 ans (12). Parallèlement, le taux de greffe cardiaque en 2016 en France (7,1 pmh) est en augmentation de 1 pmh par rapport à 2011 (6,1 pmh) ce qui correspond à une hausse de 20 % du nombre de greffes. Malgré cette relative amélioration de l'accès à la greffe, l'attente sur liste de greffe reste associée à une importante morbi-mortalité, puisque le pourcentage de décès parmi les inscrits sur les listes d'attente de greffe cardiaque est de 8,3 %.

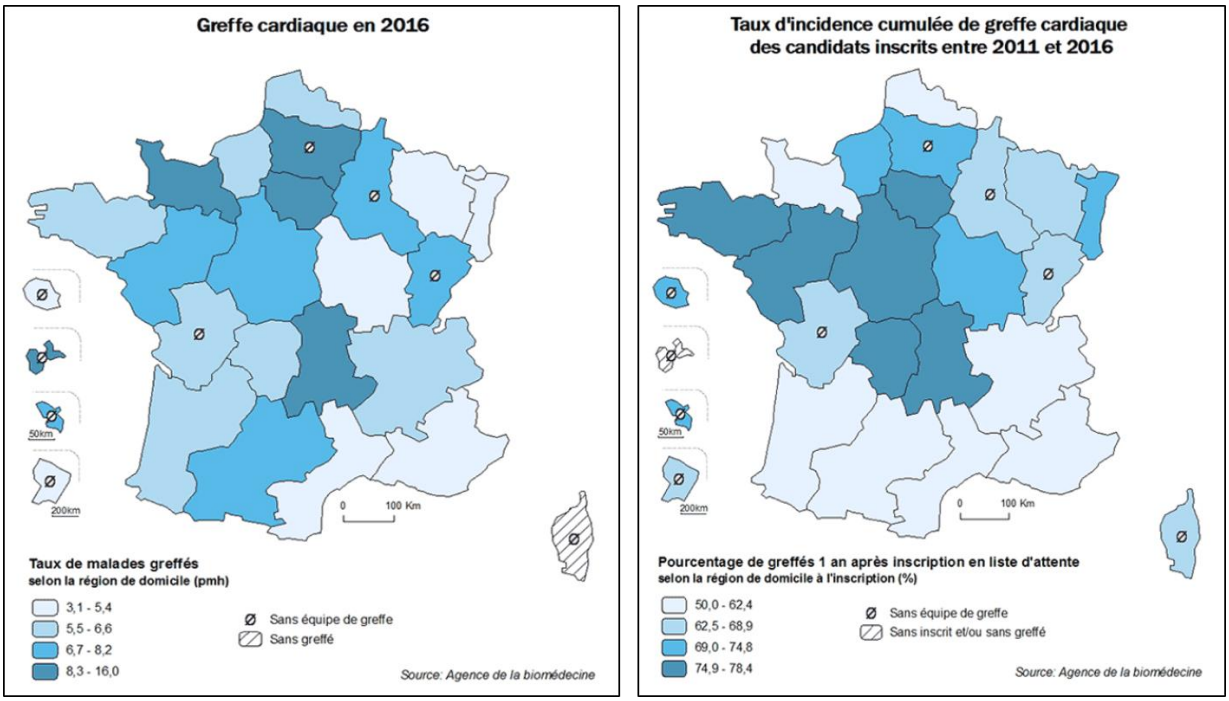


Figure 1. Taux d'accès à la greffe cardiaque en France en 2016.

Source : Agence de la Biomédecine : Le rapport annuel médical et scientifique 2016 (12)

L'allocation prioritaire des greffons répond à des critères d'urgence, des critères cliniques (groupe sanguin rare, morphologie), mais encore à la politique d'acceptation et de refus des propositions de greffons faites aux équipes.

En dehors des urgences régionales, on distingue trois types de Super-Urgences nationales (SU), mises en place depuis 2004 (12) :

- la SU de type 1 s'adresse aux malades en situation d'urgence vitale, ayant une indication à une assistance circulatoire mécanique de courte durée, ou déjà sous assistance de courte durée, ou encore dépendants des inotropes et dont l'état clinique reste compatible avec une greffe.
- la SU de type 2 concerne les malades sous assistance circulatoire mécanique de longue durée ou cœur artificiel total qui présentent une complication (infection, complication thrombo-embolique, AVC, troubles du rythme).

- la SU de type 3 est disponible, depuis juillet 2013, pour les patients sous assistance circulatoire bi-ventriculaire pneumatique ou cœur artificiel total, implanté depuis au moins trois mois, sans complication ni défaillance d'organe.

A la pénurie actuelle de greffons, s'ajoutent les contre-indications à la greffe (âge, comorbidités…), limitant l'accès à la transplantation cardiaque. Ces freins ont suscité l'intérêt pour des approches alternatives à la greffe, telles que l'assistance circulatoire de longue durée.

POINTS CLÉS : L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

- L'incidence de l'insuffisance cardiaque est en augmentation.
- Le pronostic de l'insuffisance cardiaque terminale est sombre, avec une mortalité importante (> 50 %).
- La transplantation cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale, mais il existe actuellement une pénurie de greffons.
- L'assistance ventriculaire gauche constitue une alternative intéressante à la greffe.

II. L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE DE LONGUE DUREE

1. Généralités

Le premier dispositif d'assistance ventriculaire a été introduit dans les années 60 par de Bakey (13). Il s'agit d'un dispositif capable de remplacer, de façon temporaire ou permanente, une fonction cardiaque défaillante (14).

On distingue deux types d'assistance ventriculaire :

- Les pompes à flux pulsatiles : elles reproduisent le fonctionnement du cœur et permettent d'assurer un débit sanguin pulsé similaire à la circulation naturelle. Les patients assistés par ce genre d'assistance ont un pouls palpable et une pression artérielle mesurable, générés par le débit de la pompe. Elles présentent certains inconvénients inhérents à leurs caractéristiques physiques et à leur mode de fonctionnement (volumineuses, présence de valves, faible rendement énergétique, bruit), exposant les patients à une incidence élevée de complications, notamment thromboemboliques.

- Les pompes à flux continu **:** Ce sont des assistances plus récentes, actionnées par des turbo pompes. Un système de turbine à flux axial ou centrifuge propulse le sang continuellement dans la circulation générale. Ces pompes, qui génèrent un flux continu non pulsatile, sont quasiment silencieuses et ne comportent pas de valves. Elles ont pour avantage leur petite taille, leur meilleur rendement énergétique et le fait d'avoir une ligne de connexion moins longue qui diminue le risque infectieux (15–17). Les patients assistés n'ont pas de pouls palpable et une pression non mesurable par les brassards automatiques.

2. Impact sur la survie et épidémiologie

En 2001, l'étude REMATCH a montré une amélioration significative de la survie chez les patients en insuffisance cardiaque terminale porteur d'une assistance cardiaque mono-ventriculaire gauche en Destination Therapy (DT) comparé à la poursuite d'un traitement

médical simple (2). Une amélioration de la survie a également été montrée chez les patients appareillés par DAVG en pont à la transplantation (18,19). Ces études ont marqué un tournant dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale récusés ou non pour la greffe, et depuis la proportion d'assistance ventriculaire n'a cessé d'augmenter pour remédier à la pénurie de greffons.

En effet, entre 2006 et 2014, le nombre de dispositifs d'assistance ventriculaire a été multiplié par 26 aux Etats-Unis, avec un net accroissement à partir de 2008 en rapport avec l'avènement des nouveaux dispositifs à flux continu (20).

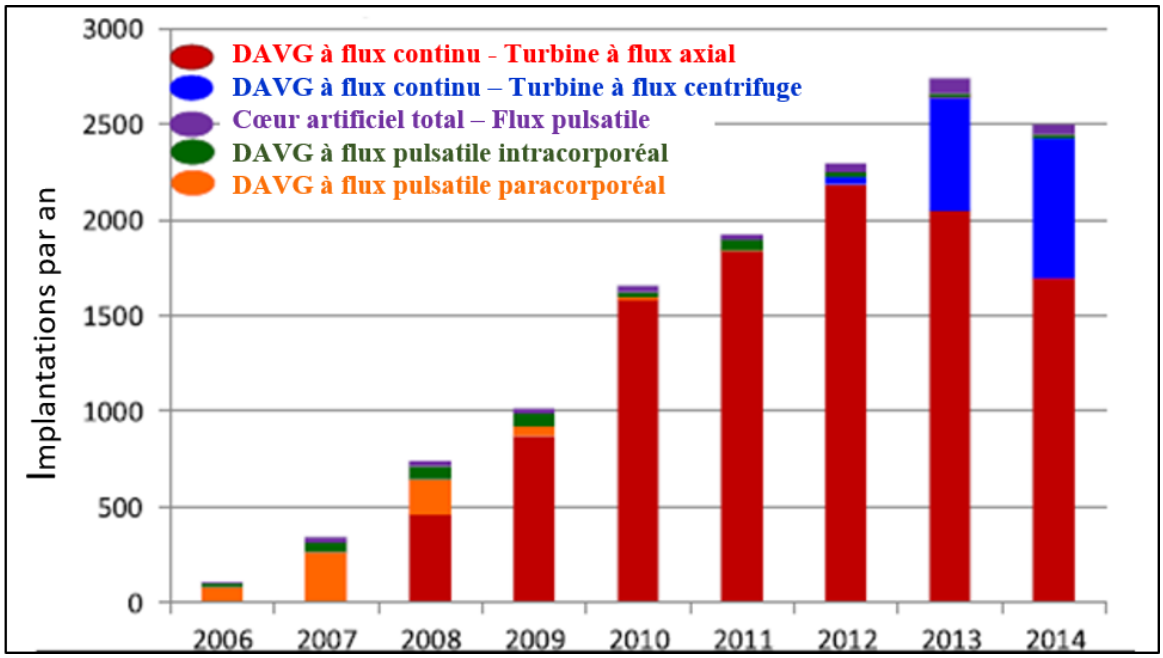


Figure 2. Distribution des dispositifs d'assistance ventriculaire par année d'implantation entre 2006 et 2014.

Source : Septième rapport annuel INTERMACS (20).

Au CHU de Bordeaux, on retrouve la même évolution dans le temps avec une augmentation du nombre de dispositifs d'assistance mono-ventriculaire gauche implantés (principalement : HeartMate II®, Heartware®, Jarvik 2000®) à partir de 2008.

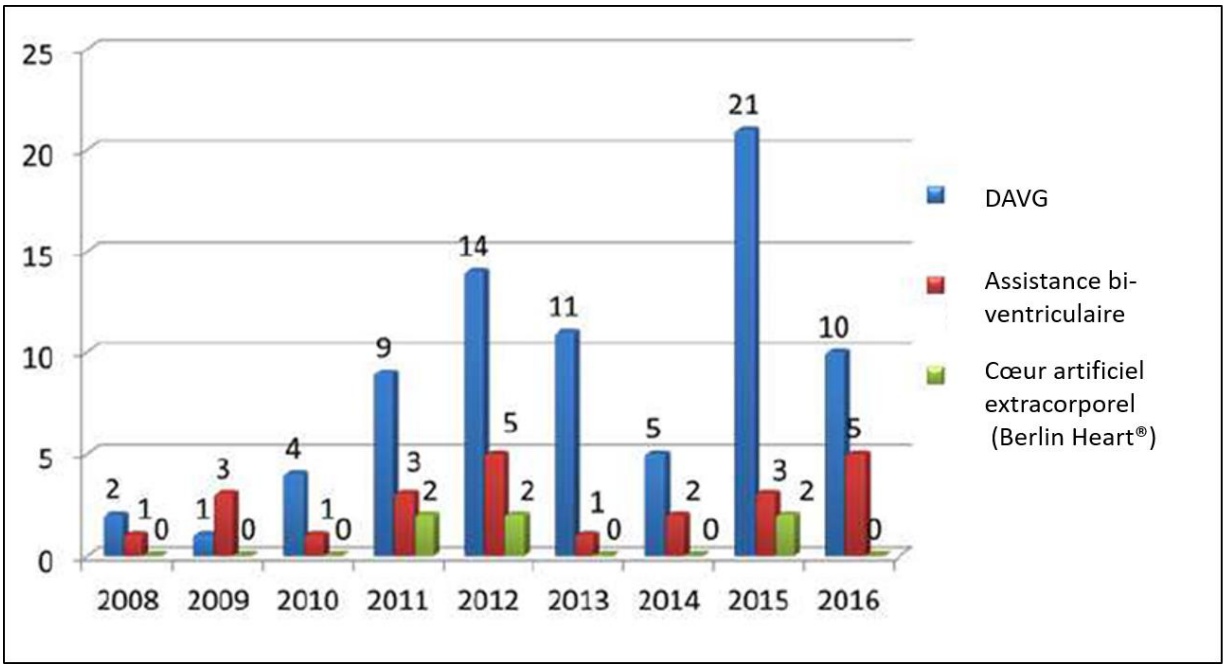


Figure 3. Distribution des dispositifs d'assistance ventriculaire par année d'implantation au CHU de Bordeaux entre 2008 et 2016.

Source : Place de l'assistance cardiaque dans l'insuffisance cardiaque, Dr Veiniard (21).

3. Indications

Les dispositifs d'assistance ventriculaire sont indiqués dans différentes situations (22) :

- En pont à la transplantation ou « Bridge to transplant » : patients inscrits sur liste de greffe qui ne pourraient survivre sans l'assistance ventriculaire ;
- En thérapie définitive ou « destination therapy » : alternative définitive à la transplantation chez les patients non éligibles à la transplantation ;
- En pont à la candidature ou « bridge to candidacy » : patients non-inscrits sur liste de greffe mais qui pourraient devenir éligibles à la transplantation ;
- En pont jusqu'au rétablissement ou « bridge to recovery » : assistance temporaire jusqu'à la récupération cardiaque.

4. Caractéristiques techniques

Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche se composent de plusieurs parties :

- La pompe, qui va remplacer la fonction du ventricule gauche pathologique. Elle peut être implantée directement dans l'apex du ventricule gauche (Jarvik 2000®, Heartware®), ou bien être reliée au ventricule gauche par l'intermédiaire d'une canule d'Inflow (HeartMate II®).
- Une canule d'Outflow, qui relie la pompe à l'aorte descendante et va permettre d'amener le sang vers la grande circulation.
- Une canule d'Inflow, qui relie le ventricule gauche à la pompe (dans le cas des HeartMate II®)
- Une driveline, qui est reliée à la batterie d'alimentation externe. Elle est reliée à la pompe et va suivre un trajet sous-cutané pour ressortir au niveau de la paroi abdominale (HeartMate II®, Heartware®) ou bien en région rétro-auriculaire (Jarvik 2000®). Dans le cas du Jarvik 2000, l'orifice de sortie cutanée rétro-auriculaire de la driveline a pour avantage de réduire le risque d'infections et une amélioration de la qualité de vie (douche, piscine autorisées).
- Une batterie et un contrôleur externes, que le patient porte sur lui en continu.

Les principales caractéristiques techniques des 3 types de DAVG utilisés au CHU sont résumées dans le tableau 3 ci-après.

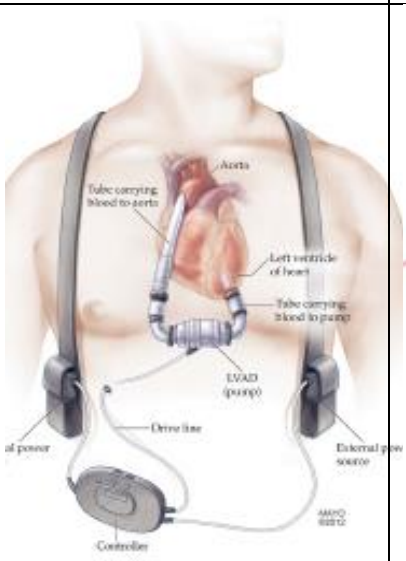
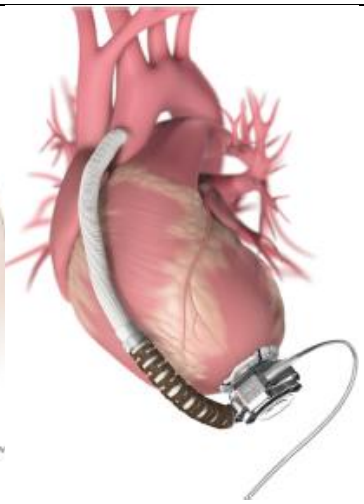
	HeartMate II®	**Heartware®**	**Jarvik 2000®**
			
Type de pompe	Axiale à débit continu	Centrifuge à débit continu	Axiale à débit continu
Débit	3 à 10 L / minute	Jusqu'à 10 L / minute	2 à 7L / minute
Autonomie	12h	4 à 6h	8 à 12h (batterie Li-ion) ou 24 à 40h (batterie de réserve au Plomb)
Composants	- Canule d'Inflow - Pompe - Canule d'Outflow - Driveline - Batterie externe	- Pompe - Canule d'Outflow - Driveline - Batterie externe	- Pompe - Canule d'Outflow - Driveline - Batterie externe
Orifice de sortie cutanée de la driveline	Abdominal	Abdominal	Rétro-auriculaire
Technique chirurgicale	Sternotomie	- Sternotomie classique - Voies mini-invasives : thoracotomie gauche avec implantation sur l'aorte descendante ou double thoracotomie gauche/droite	- Sternotomie classique - Voies mini-invasives : thoracotomie gauche avec implantation sur l'aorte descendante ou double thoracotomie gauche/droite

Tableau 3. Dispositifs d'assistance ventriculaire gauche utilisés au CHU de Bordeaux (23,24).

5. Biomatériaux

Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche sont composés de différents biomatériaux (25) :

- Un alliage de métaux à base de Titane (Ti6Al4V) pour la pompe. Dans le cas du Jarvik 2000 et du Heartware, la pompe et la canule d'Inflow sont une seule unité.
- Un enrobage de Polyester autour de la canule d'Outflow (le plus répandu étant le Dacron®, le GoreTex® est également utilisé). Il a pour but de prolonger le trajet de la canule afin que celle-ci ne soit pas directement placée en rétro-sternal. En effet, si le DAVG est posé en pont à la transplantation, le patient devra de nouveau subir une sternotomie et il est capital de ne pas endommager la canule lors de la chirurgie (26).

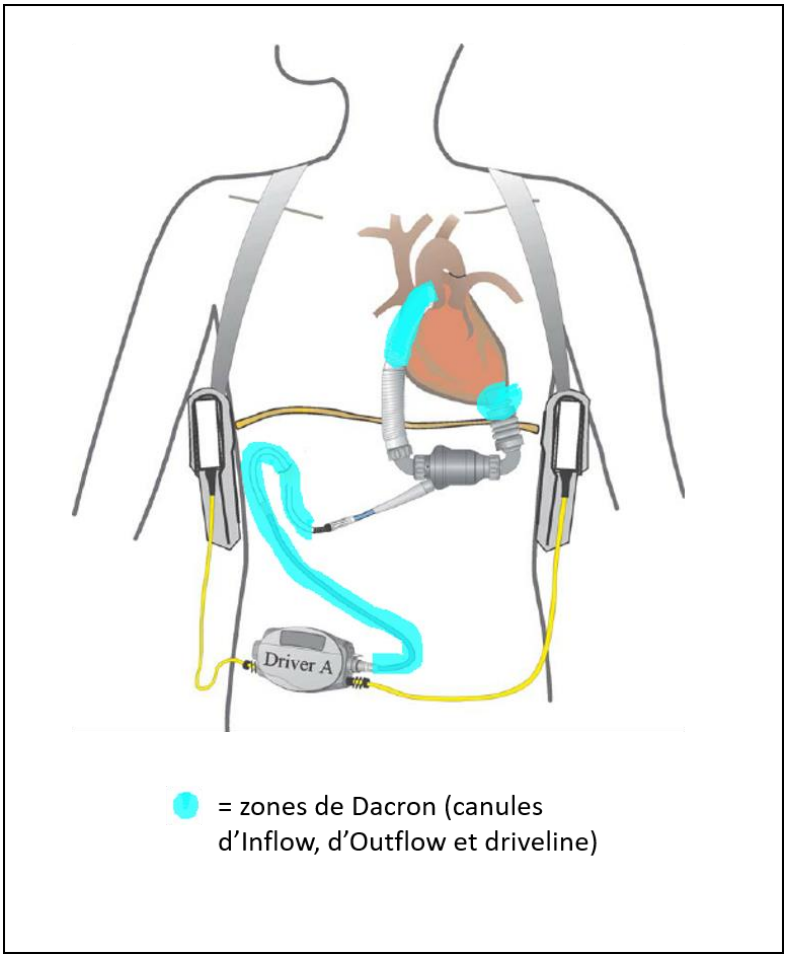


Figure 4. Zones de Dacron au niveau d'un DAVG (HeartMate II®).

6. Complications

D'après les données épidémiologiques du 8ème rapport annuel INTERMACS recensant plus de 20 000 patients porteurs de DAVG aux Etats Unis (27*)*, la survie globale est estimée à environ 80 % à 1 an et 70 % dans les 2 ans suivant l'implantation du dispositif. La mortalité des patients est en partie due à la survenue d'évènements indésirables dans les suites de la chirurgie, avec notamment :

- Les complications infectieuses : liées au DAVG (infections spécifiques du matériel, septicémies, médiastinites…) ou non liées au DAVG. Leur incidence est de 13,63 évènements/100 patients-mois, soit un taux d'environ 30 %.
- Les hémorragies : principalement en per et post-opératoire précoce, suivies par les saignements gastro-intestinaux suivant les 3 mois après l'implantation.
- Les maladies cardiaques : principalement l'arythmie grave et l'insuffisance cardiaque du ventricule droit.
- Les évènements neurologiques : principalement les AVC ischémiques ou hémorragiques.
- L'insuffisance respiratoire.
- Les dysfonctions rénale et hépatique.
- Les troubles psychologiques.

Nous détaillerons dans la partie suivante les aspects physiopathologiques des infections de DAVG et les éléments du diagnostic et de leur prise en charge thérapeutique.

POINTS CLÉS : L'ASSISTANCE CIRCULATOIRE DE LONGUE DURÉE

- L'implantation des DAVG a nettement augmenté au cours des dernières années.

- L'assistance ventriculaire gauche a permis une augmentation significative de la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale comparativement au traitement médical seul.

- Le DAVG peut être posé en pont à la transplantation, en thérapie définitive, en pont à récupération ou en pont jusqu'au rétablissement.

- Les dispositifs d'assistance ventriculaire gauche sont composés d'une pompe, d'une ou de deux canules, et d'une driveline reliant la pompe aux batteries externes avec une sortie cutanée en région abdominale (HeartMate II, Heartware) ou rétro-auriculaire (Jarvik 2000).

- Les principales complications chez les patients porteurs de DAVG sont infectieuses et hémorragiques.

III. INFECTIONS DES DISPOSITIFS D'ASSITANCE VENTRICULAIRE GAUCHE

1. Physiopathologie

L'implantation d'un matériel étranger cardiaque entraîne des turbulences du flux sanguin et favorise l'adhésion bactérienne. On considère que le risque d'adhérence bactérienne est majeur lors des 6 premières heures suivant l'implantation du dispositif. Par la suite, la colonisation peut se faire par voie hématogène ou par contact avec l'environnement extérieur pour les dispositifs à émergence cutanée (orifice cutané de la driveline dans le cas des DAVG).

L'assemblage réversible puis irréversible des micro-organismes à la surface du biomatériau va former le biofilm. Son architecture est liée à la production de matrice extracellulaire polysaccharidique par les bactéries qui le composent. Le développement du biofilm se déroule en plusieurs étapes :

- Adhérence réversible, correspondant à l'interaction entre la surface du corps étranger et les cellules de surface du microorganisme.
- Adhérence forte et irréversible.
- Formation et agrégation des micro-colonies, composées à la fois des bactéries initiales qui se divisent et de bactéries qui s'attachent sur le biofilm en formation.
- Croissance et maturation du biofilm, les micro-colonies se développent en piliers d'épaisseur variable au sein desquels les cellules sont englobées dans la matrice extracellulaire.
- Phase de dissémination : libération secondaire de microorganismes, responsables d'emboles septiques à distance.

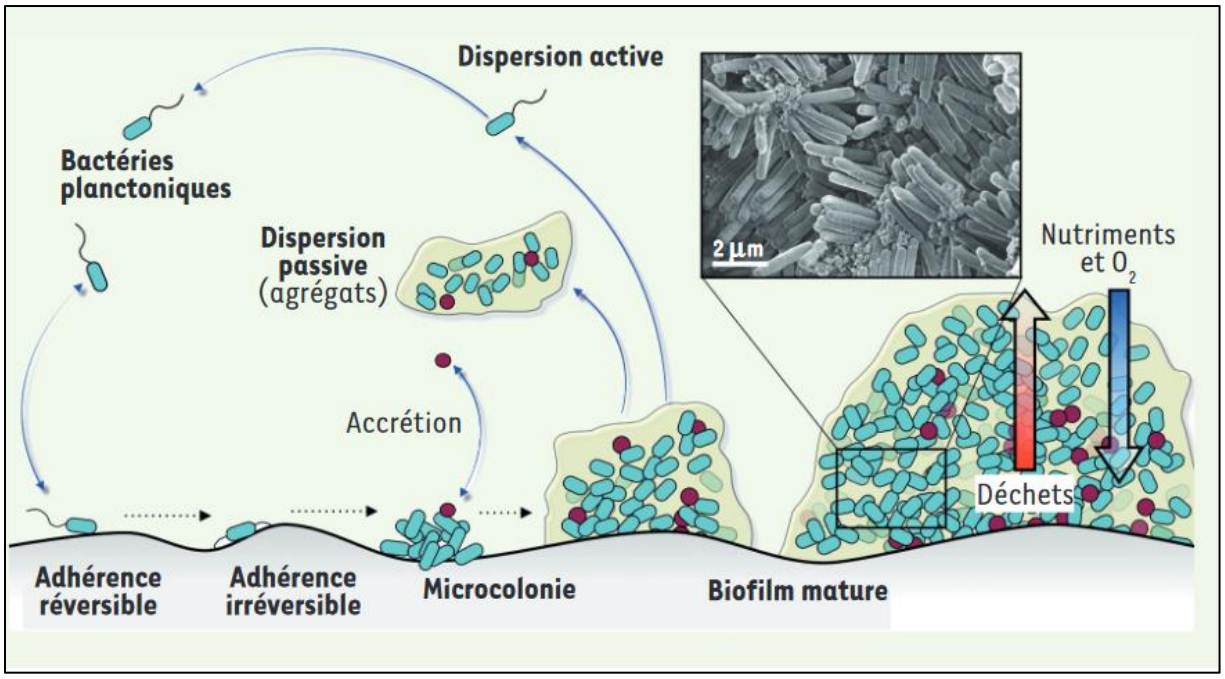


Figure 5. Développement et structure d'un biofilm bactérien.

Source : Infections associées aux biofilms, Lebeaux D. 2016 (28).

La formation du biofilm est sous l'influence de différents facteurs :

- Les facteurs bactériens : ce sont les principaux acteurs de la formation du biofilm. Chaque bactérie possède des propriétés d'adhésion au corps étranger, d'adhésion intercellulaire et de prolifération. Il a notamment été montré que le *Staphylococcus aureus* s'étend plus rapidement que le *Staphylococcus epidermidis* le long du matériel de driveline de DAVG dans un modèle expérimental murin (29).
- Les facteurs prothétiques : les différents biomatériaux et leur localisation influencent les conditions d'adhésion microbienne.
- Les facteurs liés à l'hôte : les ligands tissulaires et les médiateurs immunologiques (interféron) interviennent dans la colonisation du matériel par les microorganismes.

Le biofilm constitue un facteur d'échec de traitement des infections sur matériel. Il possède une tolérance aux agressions extérieures, permettant aux bactéries de survivre à des doses d'antibiotiques allant jusqu'à 1000 fois la concentration minimale inhibitrice par rapport à des bactéries cultivées en milieu liquide. De plus, la proximité physique des bactéries au sein du biofilm favorise le transfert horizontal de matériel génétique permettant l'acquisition de

gènes de résistances aux antibiotiques (30). Enfin, la réaction immunitaire d'un individu immunocompétent ne permet pas de détruire la communauté bactérienne au sein du biofilm. Si l'administration d'antibiotiques permet la disparition transitoire des symptômes en éradiquant les bactéries plasmatiques, elle n'élimine pas le biofilm, qui pourra de nouveau constituer une source d'infection. Les biofilms constituent donc des réservoirs bactériens à l'origine d'infections chroniques ou récidivantes.

2. Définition des infections de DAVG

Les infections majeures représentent le premier effet indésirable majeur et la première cause de mortalité chez les patients porteurs de DAVG en Europe (31). Le risque infectieux est nettement plus élevé dans les trois premiers mois suivant l'implantation du dispositif.

En 2011, la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) a proposé une standardisation des définitions des infections chez les patients porteurs de DAVG (3), qui reste toujours d'actualité. Ces définitions sont divisées en 3 catégories :

- Les infections spécifiques au DAVG **:** elles regroupent les infections de la pompe et/ou des canules, les infections de la poche, et les infections de la driveline (superficielle ou profonde). Les infections de driveline représentent la complication infectieuse la plus fréquente chez les patients porteurs de DAVG (32).
- Les infections en relation avec le DAVG **:** elles peuvent survenir chez des patients non porteurs de DAVG**.** Néanmoins, elles peuvent être considérées en rapport avec le DAVG si un lien de cause-effet est établi. Elles regroupent les endocardites, les médiastinites, et les septicémies (incluant les septicémies sur cathéters).
- Les infections non liées au DAVG **:** elles ne sont pas affectées par la présence ou l'absence du DAVG. Elles comprennent les infections respiratoires, la cholécystite, l'infection à *Clostridium difficile*, et les infections urinaires.

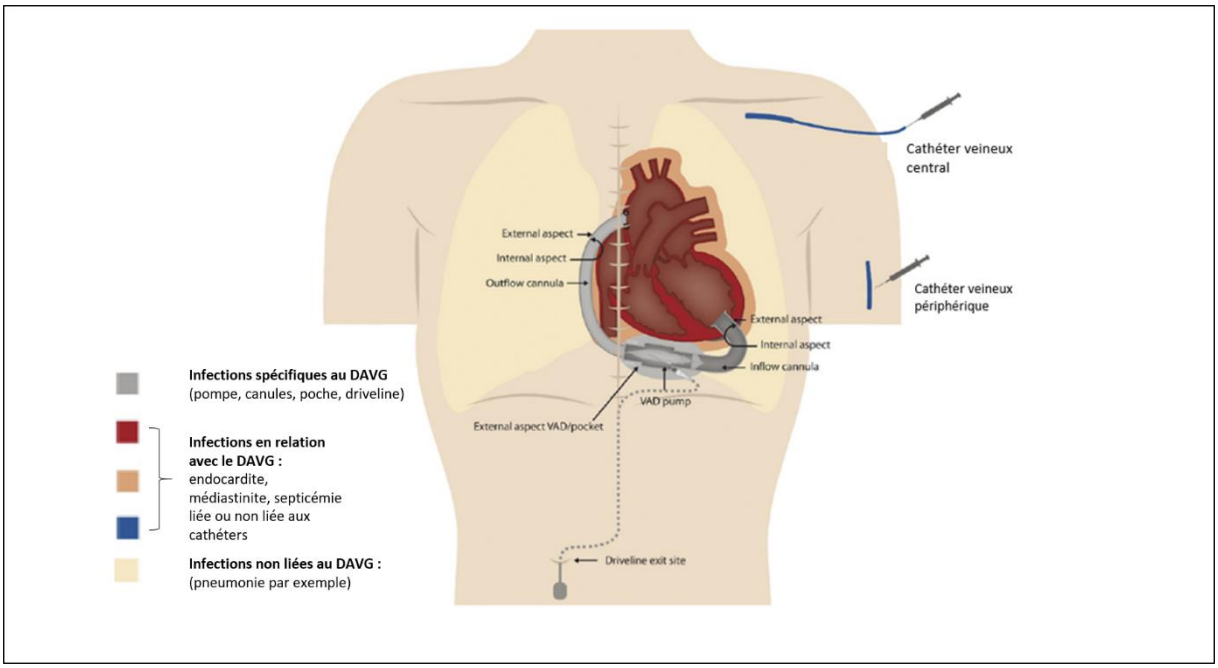


Figure 6. Illustration des infections spécifiques, relatives et non liées aux DAVG.

Source : ISHLT 2011 (3).

3. Traitement des infections de DAVG

En plus de l'augmentation de la morbi-mortalité qu'elles induisent, les infections de DAVG sont lourdes de conséquences thérapeutiques. Tandis qu'il existe des recommandations standardisées pour le diagnostic et la catégorisation des infections, il n'existe pas de guidelines pour le traitement des infections de DAVG. L'antibiothérapie doit être adaptée aux hémocultures et à l'antibiogramme lorsque l'agent infectieux est identifié. Contrairement à l'endocardite infectieuse par exemple, le choix et la durée de l'antibiothérapie sont laissés à l'appréciation du clinicien et discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le traitement des infections modérées de driveline en l'absence de signes généraux doit comporter des soins locaux avec désinfection et une surveillance rapprochée. Pour les infections de driveline plus importantes, associées à une cellulite locale ou une induration cutanée, une antibiothérapie est mise en place, associée un débridement local +/- re-tunnelisation de la driveline. Si le patient présente des signes généraux comme de la fièvre ou une hyperleucocytose, une antibiothérapie doit être débutée en hospitalisation (33).

L'antibiothérapie bactéricide chronique est souvent utilisée chez les patients présentant une infection récurrente, spécifique ou relative au DAVG. Cependant, plusieurs études indiquent qu'environ un tiers des patients récidivent leur infection malgré l'antibiothérapie (34). Les récurrences infectieuses sont également fréquentes après le changement du DAVG, qui peut être réalisé dans les cas sévères d'infection.

Enfin, chez les patients en pont à la transplantation, l'infection majeure liée au DAVG induit un changement du statut d'attente de la greffe cardiaque en Super-Urgence (SU2). En effet, la transplantation cardiaque peut être une bonne option chez ces patients. Malgré le traitement immunosuppresseur instauré dans un contexte infectieux, plusieurs études ont montré que la mortalité post-transplantation n'était pas majorée chez ces patients infectés (35,36).

4. Diagnostic

Le diagnostic des infections chez les patients porteurs de DAVG repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, bactériologiques et sur les données de l'imagerie. Chaque dossier doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de permettre une prise en charge globale du patient.

- Signes cliniques

Les infections spécifiques ou relatives au DAVG sont souvent révélées par des signes cliniques. Ils peuvent être locaux en cas d'infection de la driveline, pour exemples : écoulement purulent au niveau de l'orifice cutanée de la driveline, induration ou ulcération cutanée. Des signes généraux peuvent également être présents : fièvre, douleur abdominale ou thoracique, choc septique… Dans de plus rares cas, l'infection peut être révélée par les signes cliniques d'une complication liée à une embole septique (exemple : AVC).

- Bactériologie

L'identification d'un agent pathogène est capitale pour le diagnostic et le traitement des infections spécifiques ou relatives au DAVG. L'analyse bactériologique peut être réalisée sur différents prélèvements :

- Mise en culture du DAVG après explantation ou analyse per-opératoire d'échantillons prélevés au niveau du dispositif.
- Prélèvement d'un abcès ou d'une collection médiastinale.
- Hémocultures périphériques et/ou sur cathéter artériel ou veineux.
- Analyse bactériologique d'un écoulement purulent au niveau de l'orifice cutané de la driveline.

Dans les cas d'infections non liées au DAVG, les analyses sont en rapport avec le type d'infection suspectée, pour exemples : examen cytobactériologique des crachats en cas d'infection respiratoire, ECBU…

Les agents pathogènes les plus souvent responsables des infections spécifiques de DAVG (driveline/pompe/canules) sont les bactéries à gram positif, particulièrement les staphylocoques et les entérocoques. *Pseudomonas aeruginosa* est quant à lui l'agent pathogène à Gram négatif le plus fréquemment impliqué (37,38).

Les données bactériologiques doivent être interprétées en fonction de l'histoire et du contexte clinique car il existe plusieurs biais à prendre en compte :

- L'initiation d'une antibiothérapie peut stériliser les prélèvements bactériologiques alors qu'il persiste une infection patente au niveau du DAVG (bactéries quiescentes au niveau du biofilm)
- L'analyse bactériologique des prélèvements cutanés peut mettre en évidence des bactéries commensales non responsables de l'infection, pour exemple : *Staphylococcus epidermidis.*
- Importance de la chronologie des évènements. Imaginons qu'un patient présente des signes cliniques généraux d'infection non spécifiques (pour exemple : douleur abdominale), avec des hémocultures et des prélèvements cutanés itératifs négatifs, et

que son DAVG soit explanté 3 mois plus tard et mis en culture. Si la culture du DAVG est positive à un germe, cela ne permet pas de dater l'infection ou d'affirmer qu'elle était présente au moment des signes cliniques.

- Imagerie

D'après les recommandations de l'ISHLT (3), toute suspicion d'infection de DAVG implique la réalisation systématique d'une échographie cardiaque (transthoracique, complétée si négative par une échographie transoesophagienne), ainsi qu'une radiographie de thorax.

En fonction du type d'infection suspectée, le bilan pourra être complété par une échographie abdominale, un TDM thoracique +/- abdomen, ainsi qu'un examen de médecine nucléaire : TEP-TDM au ^{18}F-FDG ou SLM.

La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la SLM se sont nettement démocratisées dans l'endocardite infectieuse au cours des dernières années. En 2015, les recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) ont revu les critères modifiés de Duke (39) et introduit la positivité de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG ou de la SLM comme critère majeur pour le diagnostic d'endocardite infectieuse sur matériel (40). L'addition de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG aux critères de Duke a permis d'augmenter la sensibilité de détection des infections, qui est passée de 52-70 % à 91-97 % (41).

Malgré l'augmentation des indications dans les infections cardiaques en général, la place des examens de médecine nucléaire reste encore mal définie dans les infections de DAVG.

POINTS CLÉS : LES INFECTIONS DES DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE

- L'assemblage des bactéries à la surface d'un biomatériau constitue le biofilm.

- Le biofilm constitue un facteur d'échec au traitement anti-infectieux, notamment en raison de sa tolérance aux agressions extérieures et des échanges génétiques entre bactéries leur permettant d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques.

- Les infections de DAVG sont divisées en 3 catégories : les infections spécifiques au DAVG (pompe/canules/driveline), les infections relatives au DAVG, et les infections non liées au DAVG.

- Le traitement des infections repose sur les soins locaux, l'antibiothérapie, et dans certains cas la greffe cardiaque.

- Le diagnostic des infections de DAVG repose sur un faisceau d'arguments cliniques, bactériologiques et sur les données de l'imagerie.

- La place des examens de médecine nucléaire reste encore mal définie dans les infections de DAVG.

PARTIE II. IMAGERIE NUCLEAIRE

I. GENERALITES

1. L'imagerie fonctionnelle et métabolique

L'imagerie nucléaire est une imagerie fonctionnelle qui s'intéresse au fonctionnement des organes ou des tissus, et est également considérée comme une technique d'imagerie moléculaire. En effet, elle peut permettre d'étudier de façon non invasive *in vivo* une cascade d'évènements biochimiques au sein d'un tissu ou d'un groupe de cellules. Dans la plupart des cas, l'imagerie moléculaire est basée sur l'utilisation d'agents de contraste spécifiques qui comporte une composante qui cible une molécule particulière : une enzyme, une protéine ou un récepteur de membrane qui vont être le reflet de l'activation ou de l'altération d'une voie de signalisation cellulaire (42). Un des avantages de l'imagerie moléculaire de l'inflammation et de l'infection, est qu'elle peut détecter les changements physiopathologiques précoces induits par le processus septique avant que surviennent les modifications anatomiques (43).

Depuis les années 2000, les Tomographes par Emission de Positons (TEP) et les gamma-caméra ou Tomographes par Emission Mono Photonique (TEMP) ont été progressivement couplés à des TDM, permettant d'apporter un support anatomique aux informations métaboliques. Autre technique d'imagerie hybride plus récente, la TEP-IRM offre un meilleur contraste au niveau des tissus mous qu'en scanner sans avoir recours à l'injection de produit de contraste. Bien que son rôle soit prometteur dans l'infection et l'inflammation cardio-vasculaire, elle reste encore très peu répandue (actuellement environ 70 machines sont installées dans le monde) (44).

2. La réaction immunitaire

Lorsqu'un agent pathogène bactérien est introduit dans l'organisme, il va être reconnu par les macrophages et les cellules dendritiques par le biais de motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). Cette reconnaissance des PAMP va entrainer une activation des macrophages et des cellules dendritiques immatures, ce qui se traduit par la production et la sécrétion de cytokines. Ces dernières vont déclencher la réaction inflammatoire, notamment en entrainant une vasodilatation des capillaires sanguins et une augmentation de la

perméabilité vasculaire, mais surtout en favorisant le recrutement des leucocytes (polynucléaires, monocytes) au niveau du tissu infecté (45,46) : il s'agit du phénomène de diapédèse.

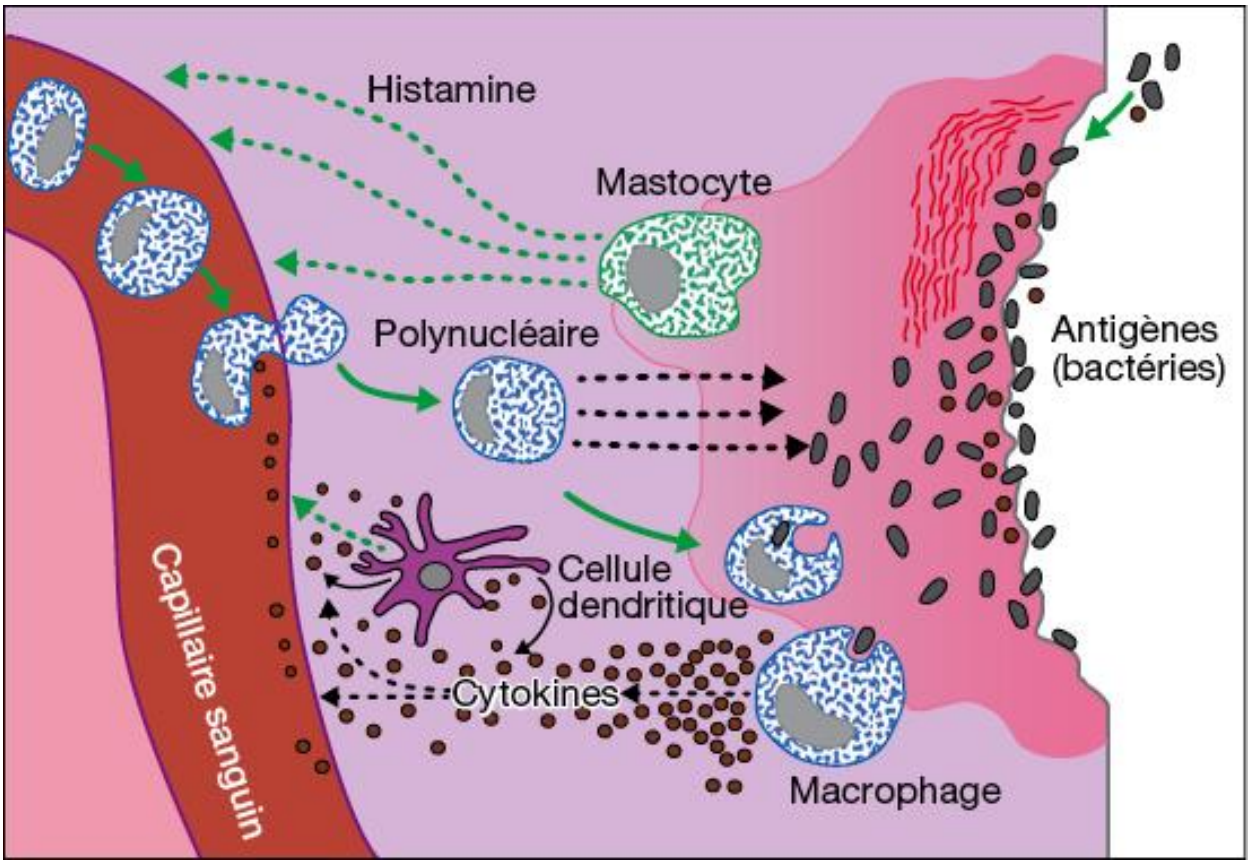


Figure 7. Les acteurs de l'inflammation (47).

Les polynucléaires neutrophiles vont jouer un rôle primordial dans la défense cellulaire contre la bactérie grâce à leur rôle de phagocytose. Elle se déroule juste après la stimulation du neutrophile par un antigène porté par la bactérie, grâce à l'émission de pseudopodes qui vont entourer le micro-organisme pathogène, et finir par l'inclure dans le corps cellulaire du neutrophile. Les vacuoles contenues dans les neutrophiles vont fusionner avec la vacuole de phagocytose : leur contenu (lysozyme et granulations sécrétoires) va entrainer la destruction de la cellule cible par un mécanisme toxique.

Cette réaction immunitaire innée se déroule dans les premières heures suivant le début de l'infection. Elle va être associée les jours suivants à la mise en place de l'immunité adaptative qui fait intervenir les lymphocytes B et T.

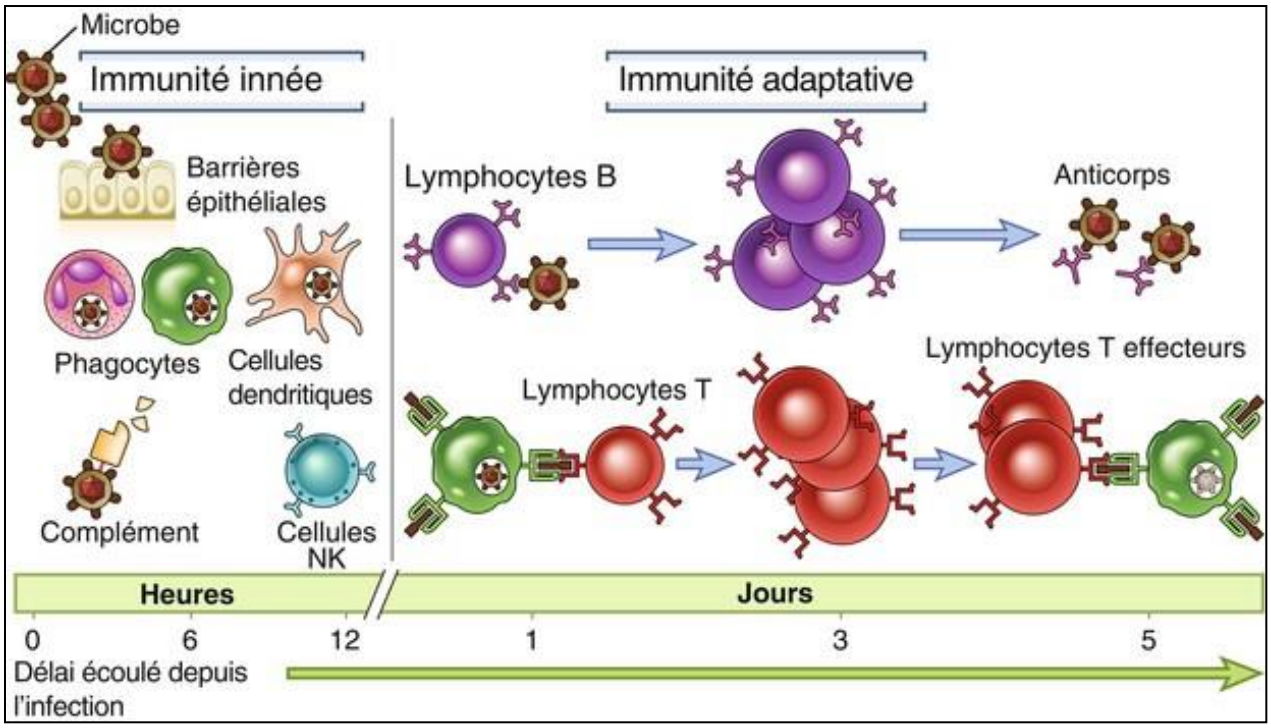


Figure 8. Mécanismes de l'immunité innée et adaptative *(47)*.

La SLM va permettre de détecter l'accumulation des polynucléaires neutrophiles au niveau du site infecté, et va donc mettre en évidence le phénomène d'immunité innée. Lorsque l'immunité adaptative va se mettre en place, le nombre de polynucléaires va diminuer petit à petit et il va s'installer une activité inflammatoire chronique médiée par les lymphocytes T et B.

La TEP-TDM au ^{18}F-FDG va quant à elle refléter le processus infectieux par le biais de la cascade inflammatoire qu'il engendre. La cascade inflammatoire démarre lorsqu'un modèle moléculaire associé à un agent pathogène ou aux dégâts cellulaire causés par le pathogène est reconnu par le système immunitaire (48). Une fois le ligand reconnu, un échange phénotypique est activé au niveau des cellules immunitaires, entraînant un changement majeur du métabolisme cellulaire. En condition physiologique, les cellules myéloïdes utilisent la glycolyse pour produire de l'énergie, tandis que les lymphocytes utilisent la phosphorylation oxydative des acides aminés, du glucose et des lipides (49). Après activation, les lymphocytes T et B vont emprunter la voie métabolique de la glycolyse aérobie ainsi que l'oxydation de la glutamine. Une importante production de lactate va être observée dans les cellules T stimulées par mitogènes, de façon similaire au changement métabolique observé dans les

cellules cancéreuses (effet Warburg) (50). A noter que l'inflammation est présente pendant toutes les phases de la réaction immunitaire (innée et adaptative).

3. Les radiopharmaceutiques disponibles en imagerie infectieuse

Actuellement, les radiopharmaceutiques les plus utilisés en médecine nucléaire pour la détection de l'infection sont le ^{18}F-FDG en imagerie TEP et l'HexaMethylPropyleneAmine Oxime marqué au ^{99m}Tc (^{99m}Tc-HMPAO) en imagerie TEMP, mais l'utilisation du citrate de ^{67}Gallium ou encore l'oxinate marqué au ^{111}Indium restent encore utilisés en pratique courante dans certains pays. L'avancée de la compréhension de la physiopathologie de l'inflammation et de l'infection à des échelles cellulaires et moléculaires a permis le développement d'un large nombre de radiopharmaceutiques pour l'imagerie nucléaire dans l'infection. Il est possible de faire varier le vecteur et l'isotope afin d'obtenir un radiotraceur le plus sensible et spécifique de l'infection que l'on souhaite mettre en évidence.
Ainsi, de nouvelles perspectives sont actuellement à l'étude (51), pour exemples:

- Le radio-marquage des leucocytes in vitro par de multiples isotopes : ^{64}Cu-Tropolone, ^{89}Zirconium…
- Le marquage des leucocytes in vivo grâce à des anticorps monoclonaux
- Le radio-marquage d'antibiotiques : le plus utilisé est la Ciprofloxacine marquée au ^{99m}Tc (Infecton) (52).
- Le radio-marquage de ligands de transporteurs spécifiques aux bactéries : ^{18}F-Maltohexaose. Cet agent cible le transporteur maltodextrine spécifique aux bactéries, non retrouvé dans les cellules mammifères.

De multiples radiopharmaceutiques sont en cours d'investigation ; les principaux radiotraceurs pour l'imagerie TEP sont représentés ci-après :

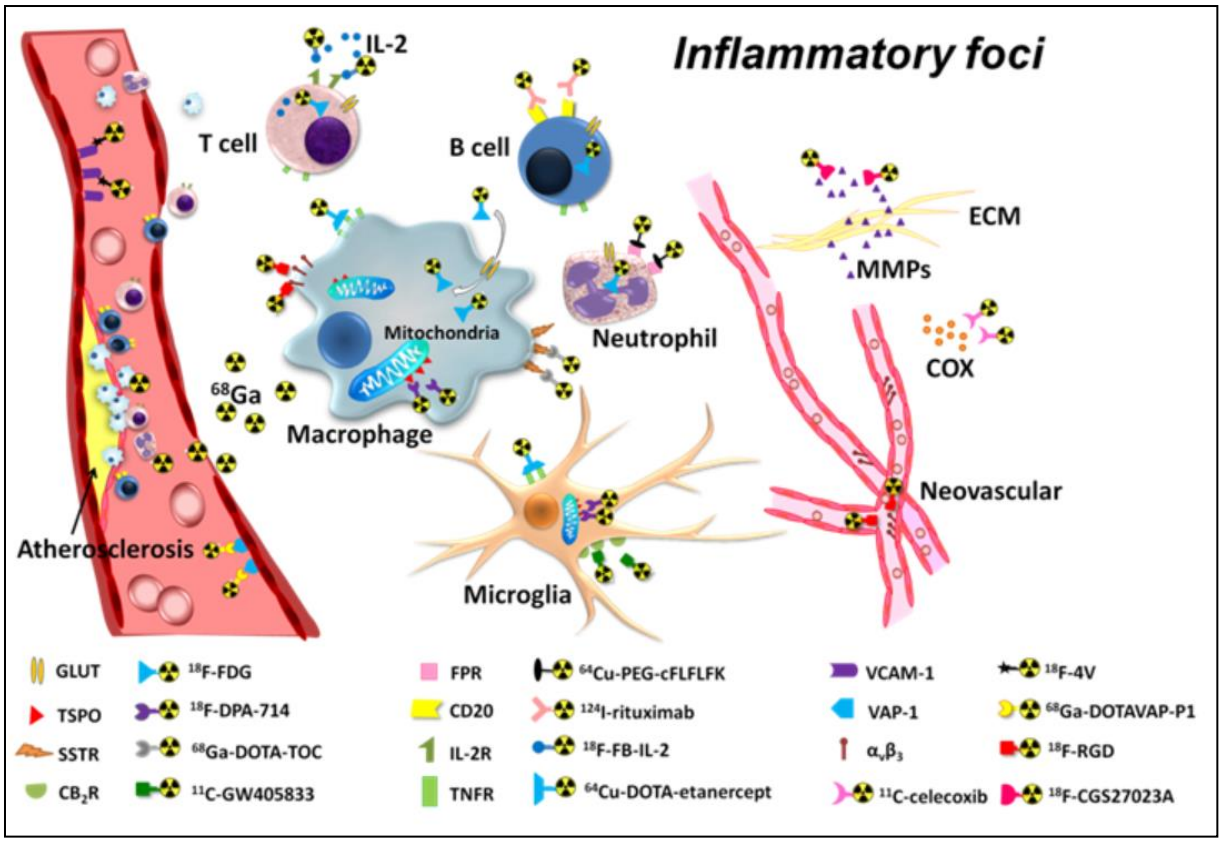


Figure 9. Biomarqueurs de l'inflammation.

Source : Pet imaging of inflammation biomarkers (53).

4. Le rôle du médecin nucléaire

L'inclusion de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la SLM comme critère majeur pour le diagnostic d'endocardite infectieuse sur matériel dans les guidelines de l'ESC a représenté un pas important dans la reconnaissance de la valeur de ces examens mais signifie également qu'un nombre de plus en plus important de patients va être adressé en médecine nucléaire pour la recherche d'infection sur matériel. Par conséquent, il est nécessaire de connaître les critères d'interprétation et les pièges de ces techniques, de façon à donner la réponse la plus utile possible au médecin référent pour la prise en charge thérapeutique (54). La démarche diagnostique et la prise en charge des patients doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire incluant le cardiologue, le chirurgien cardiaque, l'infectiologue, le radiologue et le médecin nucléaire.

POINTS CLÉS : LA MÉDECINE NUCLÉAIRE DANS L'INFECTION

- La médecine nucléaire est une imagerie fonctionnelle et moléculaire qui permet d'étudier une cascade d'évènements biochimiques au sein d'un tissu.

- Il est possible de mettre en évidence une infection en ciblant ses acteurs directs (leucocytes, bactéries) ou de façon indirecte en étudiant le phénomène inflammatoire engendré par l'agent pathogène.

- L'inflammation entraîne un changement majeur du métabolisme cellulaire avec notamment une augmentation de la glycolyse aérobie et une forte production de lactates, pouvant être mis en évidence par la TEP-TDM au ^{18}F-FDG.

- Il est nécessaire de définir des critères d'interprétation et de connaître les pièges et limites des examens de médecine nucléaire dans l'infection.

II. TEP-TDM au ^{18}F-FDG

1. Principe de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG

La tomographie par émission de positons est une modalité d'imagerie moléculaire non invasive, qui permet d'étudier la distribution in vivo d'un radiopharmaceutique préalablement administré dans l'organisme.

La réalisation d'un examen TEP est le résultat d'un ensemble d'opérations, depuis la production de l'isotope, la synthèse de la molécule, l'injection du traceur radioactif, la détection des rayonnements, la reconstruction tomographique, et enfin l'enchainement d'un ensemble de corrections afin de fournir une image représentative de la distribution du traceur au sein du patient (55).

Le ^{18}FDG est un radiopharmaceutique composé d'un radionucléide, le ^{18}Fluor qui est un émetteur de positons par désintégration β+, couplé à une molécule vectrice, un analogue du 2-déoxy-glucose. Les émetteurs de positons sont caractérisés par un excès de charges positives dans leurs noyaux. Ils se désintègrent vers un état stable, par une transformation d'un proton en un neutron. Cette transformation appelée désintégration β+ conduit à l'émission d'un neutrino et d'un positon. Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus, au cours desquels il perd toute son énergie cinétique par une succession de collisions ionisantes et est donc progressivement ralenti. Au terme de son parcours, le positon interagit avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV émis de façon anti-colinéaire.

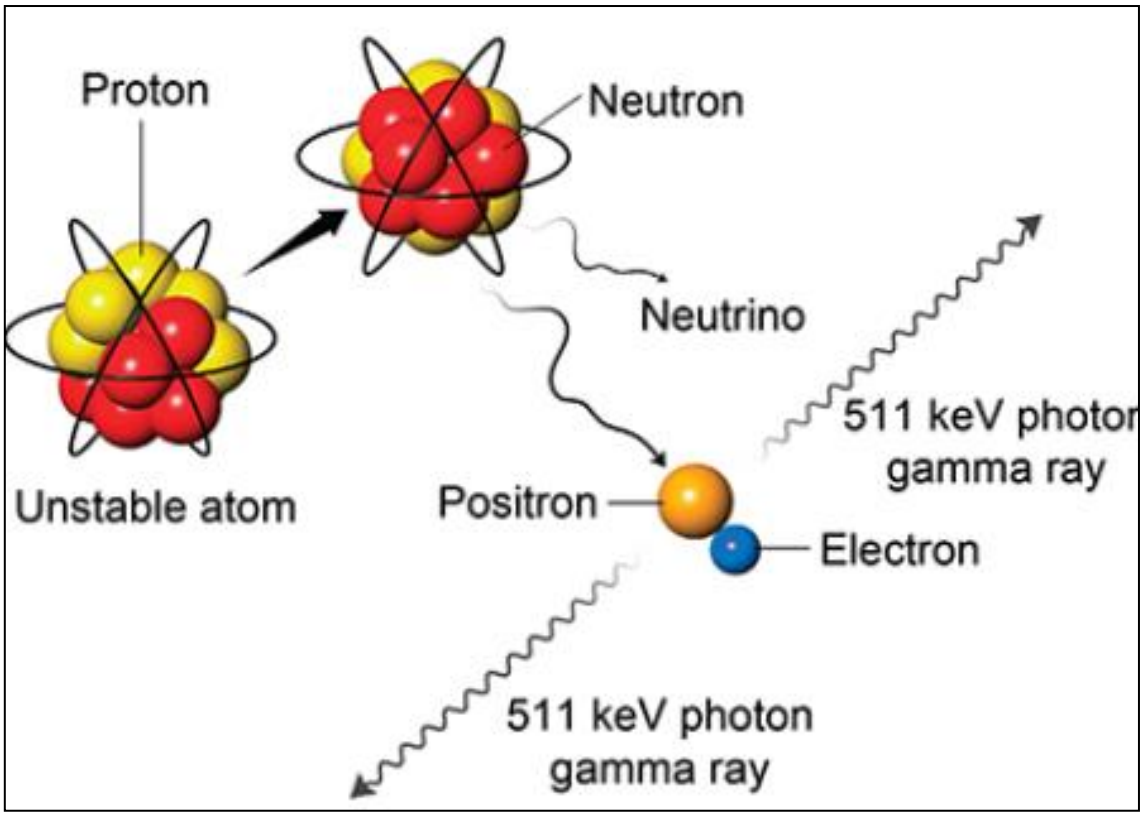


Figure 10. Désintégration β+ et annihilation du positon avec un électron *(56)*.

2. Détection des photons

Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons de 511 keV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. Les photons vont être détectés au sein d'une couronne de détection composée de plusieurs blocs correspondant à un ensemble compact de cristaux inorganiques scintillant couplés à un système électronique. Le but étant de convertir les photons (issus de l'annihilation électron-positon), qui interagissent dans les cristaux, en un signal électrique amplifié, proportionnel au signal d'entrée. Le système doit pouvoir discriminer dans le temps les photons permettant ainsi de reconstituer « les paires » de photons issus de la même annihilation (grâce à une détection en coïncidence des photons), afin de permettre au système de reconstruction tomographique informatique d'aboutir à une estimation de la distribution du radiotraceur au sein de l'organisme. Cette distribution sera convertie en imagerie trois dimensions, fusionnées à une imagerie tomodensitométrique.

3. Reconstruction tomographique

La reconstruction tomographique consiste à estimer à l'aide d'un algorithme mathématique, l'objet d'intérêt (la cartographie en trois dimensions de la concentration du radiotraceur dans l'organisme) qui a donné lieu aux projections en deux dimensions mesurées. Elle permet d'implémenter des mesures correctives nécessaires compte-tenu des artéfacts générés par les interactions entre les photons et la matière (atténuation, diffusion des photons) ainsi que par les limites intrinsèques du système d'imagerie (résolution spatiale limitée du système d'imagerie, bruits de mesure, défaut du détecteur, effet de volume partiel). Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont les méthodes analytiques de type rétroprojection filtrée et les méthodes itératives de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) ou MLEM (Maximum Likelihood Expectation Maximization).

4. Correction d'atténuation

La majorité des photons issus de l'annihilation du positon avec un électron vont interagir dans l'organisme. L'interaction du photon dans l'organisme conduit soit à son absorption (et il n'est pas détecté) ou à sa diffusion (et il peut être détecté).

Après soustraction d'une estimation des coïncidences diffusées, il ne reste que les coïncidences qui n'ont pas interagi dans l'organisme. Pour obtenir une image quantifiée, il faut remonter aux coïncidences qui auraient été détectées en l'absence d'atténuation (N_0). D'après la formule $N = N_0 e^{(-\mu d)}$ où μ est le coefficient linéaire d'atténuation du milieu (en cm^{-1}), et d l'épaisseur du milieu atténuant (en cm), on en déduit qu'il est nécessaire de connaitre μ en tout point de l'image. Connaissant cette carte d'atténuation, on peut calculer le facteur correctif à appliquer à chaque ligne de réponse (57). Dans le cas des caméras hybrides TEP-TDM, la correction d'atténuation repose sur une acquisition supplémentaire, en mode transmission, acquise grâce au rayonnement X du TDM. Ainsi cette correction permet de restituer une image représentative de la distribution.

5. Quantification

Pour la caractérisation et l'interprétation des différents foyers physiopathologiques de fixation du traceur, on a recours le plus souvent à l'analyse visuelle des images, qui peut être

complétée dans certains cas par une analyse semi-quantitative. L'index de semi-quantification le plus fréquemment utilisé est le SUV (Standardized Uptake Value). Il est défini par la formule suivante :

$$SUV = \frac{C_{TEP}\left[\mathrm{Bq/cm^3}\right] \cdot 10^3}{A_i\left[\mathrm{Bq}\right]} \cdot m\left[\mathrm{kg}\right]$$

C_{TEP} concentration d'activité mesurée dans l'image TEP
m masse du patient
A_i activité injectée, rapportée au début de l'examen

Cet indice est à utiliser avec précaution. Sa valeur dépend entre autres :
- du délai entre l'injection et l'acquisition des images ;
- de la glycémie du patient ;
- de la répartition de la masse corporelle ;
- de la fonction rénale du patient ;
- de l'effet de volume partiel.

Le SUV est l'index de semi-quantification le plus couramment utilisé en pratique clinique. Parmi les différentes valeurs de SUV, le SUV max est le plus utilisé en pratique courante. Il correspond au voxel de la tumeur ayant la concentration d'activité la plus élevée. Il est également possible de calculer d'autres indices de SUV tels que le SUV moyen, le SUV peak, selon l'information métabolique que l'on souhaite obtenir.

6. Caractéristiques du ^{18}F-FDG

Le fluorodeoxyglucose (FDG) est un analogue du glucose dans lequel l'hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor qui se désintègre en oxygène 18 par radioactivité β+ avec une période radioactive de 109,8 min. Sa production nécessite un cyclotron. Une fois injecté au patient, le FDG est transporté à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée puis est ensuite phosphorylé en 6 par l'hexokinase (première enzyme de la glycolyse) en fluoro-2-DG-6-phosphate. Celui-ci, n'étant ni métabolisé ni déphosphorylé, est trappé dans la cellule et s'y accumule, permettant ainsi la visualisation du tissu cible en TEP. L'augmentation de la glycolyse dans les cellules tumorales ou inflammatoires relève à la fois d'une augmentation de la glycolyse aérobie, et d'une augmentation de la capacité de transport permise par l'hyperexpression des transporteurs GLUT1 (58).

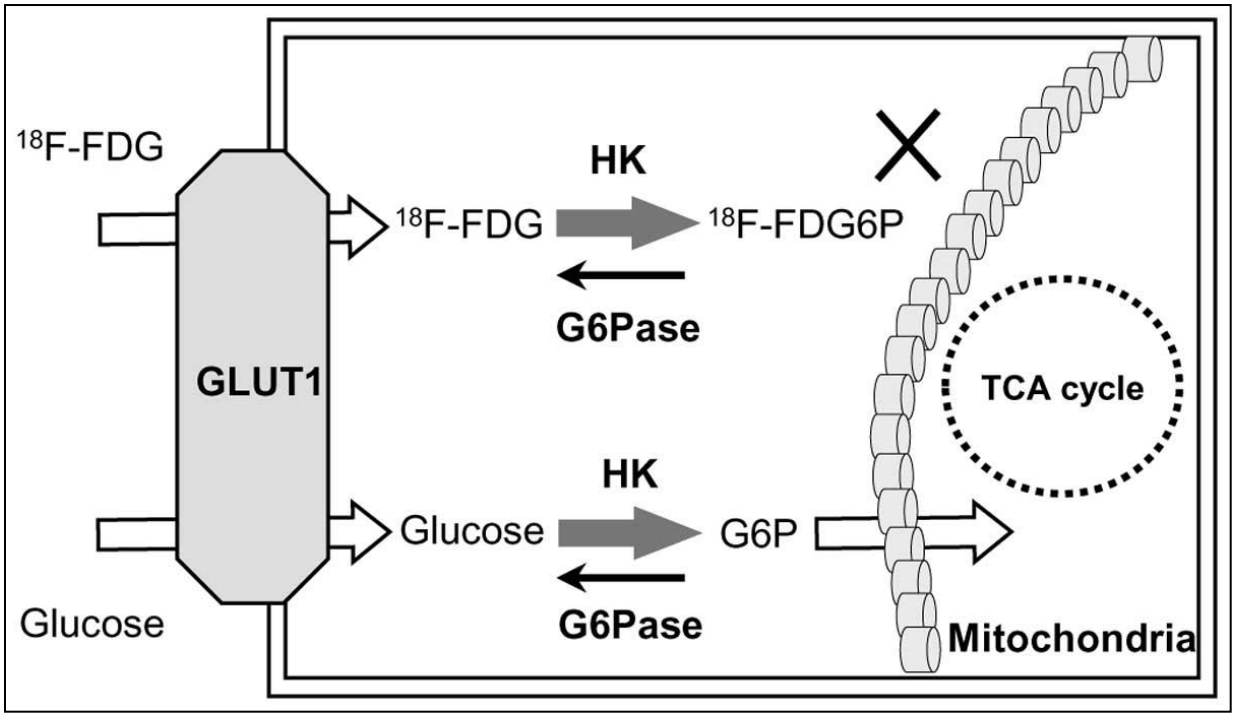


Figure 11. Accumulation métabolique du ^{18}F-FDG dans les cellules tumorales *(59)*.

7. Modalités de préparation et de réalisation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG

Lorsqu'une TEP-TDM au ^{18}F-FDG est réalisée pour le diagnostic d'infection cardiaque, la préparation du patient est très importante afin de s'affranchir de la fixation physiologique du myocarde. En effet, en circonstances physiologiques, le cœur métabolise les glucides et les lipides, ce qui entraîne une fixation du ^{18}F-FDG au niveau du myocarde, et gène l'analyse de la région valvulaire. Cette hyperfixation ne peut pas être prévenue par la seule régulation de la glycémie. Le régime pauvre en glucides et riche en lipides réduit la quantité de glucose disponible pour le métabolisme myocardique, ainsi le métabolisme des lipides devient la source d'énergie prédominante (60). En complément, une administration intra-veineuse d'héparine non fractionnée peut être réalisée afin d'obtenir une suppression optimale de la fixation myocardique physiologique. Elle a pour effet d'induire la lipolyse in vivo et entraîne une augmentation des taux d'acides gras libres dans le sang jusqu'à 5 fois la normale (61).

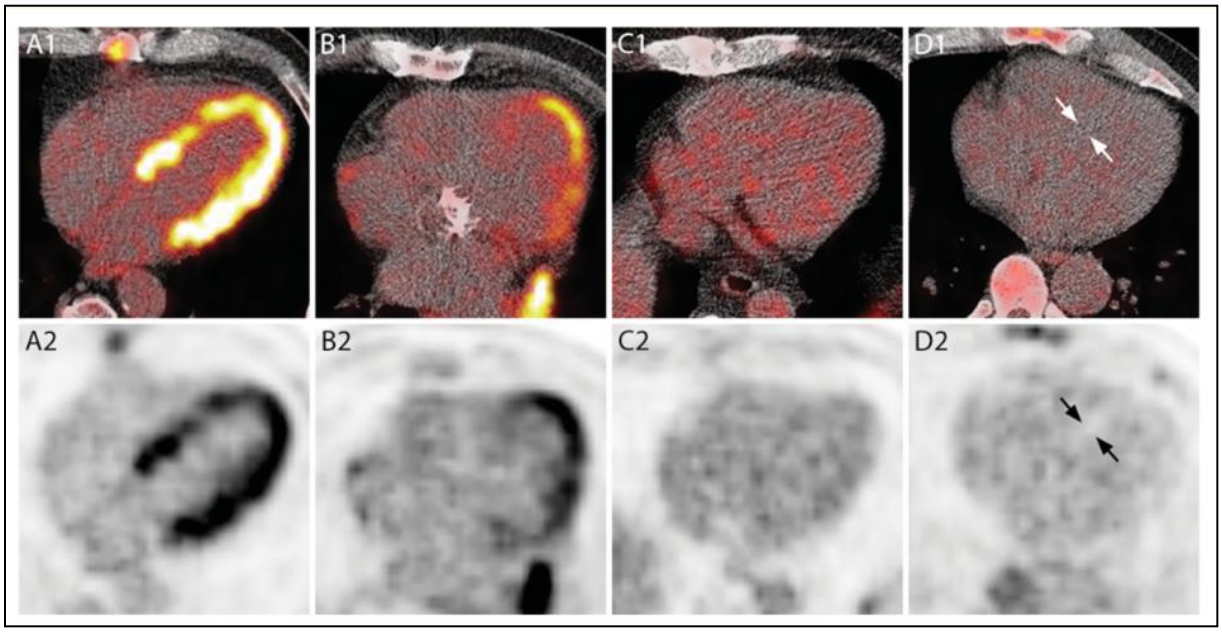


Figure 12. Grades de suppression de la fixation myocardique physiologique selon différentes méthodes de préparations avant l'injection du ^{18}F-FDG *(62)*.

Ligne 1 : Images de fusion TEP-TDM ; ligne 2 : images TEP seules.

A : Jeûne de 6 heures avant l'injection : faible suppression ; B : Jeûne de 6 heures et régime riche en lipides pauvre en glucides 24 heures auparavant : suppression correcte ; C : Jeûne de 12 heures et régime 24 heures auparavant : bonne suppression ; D : Jeûne de 12 heures, régime

24 heures auparavant et injection intra-veineuse de 50 UI/kg d'héparine non fractionnée 15 minutes avant l'injection de ^{18}F-FDG : excellente suppression.

Les guidelines de la Société de Médecine Nucléaire et d'Imagerie Moléculaire (SNMI), de la Société Américaine de Cardiologie Nucléaire (ASNC) et la Société de CT Cardiovasculaire (SNCT) recommandent la réalisation du régime riche en lipides et pauvre en glucides 12 à 24 heures avant l'examen, ainsi qu'un jeûne de 12 à 18 heures et/ou l'administration d'héparine non fractionnée intra-veineuse 15 minutes avant l'injection de ^{18}F-FDG (63). De plus, après l'injection du ^{18}F-FDG, le patient doit continuer de jeûner et ne doit pas faire d'activité physique jusqu'à l'acquisition des images.

Aliments autorisés	Aliments interdits
Produits laitiers : - fromages	- lait - yaourts, fromages blancs, petits suisses
Produits animaux : - toutes les viandes - poissons non panés - œufs	- rillettes, pâté - poissons panés
Légumes : - salade verte	- Tous les légumes sauf salade verte
Féculents : - aucun	- Tous les féculents et légumes secs - Tous les pains et biscottes
Fruits : - aucun	- Tous les fruits crus et cuits
Produits sucrés et desserts : - aucun	- Tous les desserts et produits sucrés
Boissons : - eau minérale - café et thé sans sucre	- sodas, même light - bière, vin, alcool - chocolat chaud
Aromates et condiments : - sel, poivre - huiles végétales, beurre	- sauces - ketchup, mayonnaise, moutarde

Tableau 4. Aliments autorisés et interdits pour le régime riche en lipides et pauvre en glucides avant un TEP-TDM au ^{18}F-FDG *(64)*.

8. Place de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans les infections de DAVG

Les recommandations de l'ISHLT indiquent que la TEP-TDM au ^{18}F-FDG peut être réalisée de façon optionnelle en cas de suspicion d'infection chez un patient porteur de DAVG (3). Bien que plusieurs études rapportées dans la littérature aient démontré son intérêt dans le diagnostic de l'infection, la localisation des foyers septiques (65–67) et le suivi après antibiothérapie (68), peu d'études de cohortes ont évolué les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans cette indication. Dans une méta-analyse évaluant les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans les dispositifs cardiaques électroniques implantables (69), Juneau *et al.* ont rapporté une sensibilité de 87 % (95 % CI, 82 %–91 %) et une spécificité de 94 % (95 % CI, 88 %–98 %).

La majorité des études étudiant les performances de la TEP-TDM dans les infections de DAVG ont utilisé une échelle d'interprétation visuelle, tels que Berhnardt *et al.* (70), qui ont retrouvé une sensibilité de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG de 87,5 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic d'infections chez 29 patients porteurs de Heartware. Jimenez-Ballvé *et al.* (71) ont quant à eux décliné plusieurs sous-critères d'interprétation dans l'analyse visuelle, avec notamment l'analyse des images avec correction d'atténuation, l'analyse des images sans et avec correction d'atténuation, et l'analyse des images sans correction d'atténuation. Les meilleures performances diagnostiques étaient obtenues lorsqu'un foyer hypermétabolique suspect était présent sur les images avec et sans correction d'atténuation.

Plusieurs auteurs ont proposé des méthodes d'analyses semi-quantitative avec entre autres :
- la mesure du SUV max (72) ;
- le calcul de ratios entre le SUV max de la fixation au contact du DAVG et le SUV max de l'aorte ascendante ou le SUV max hépatique (71) ;
- la mesure du volume métabolique.

Enfin la TEP-TDM au ^{18}F-FDG a un impact pronostic, puisque Kim *et al.* (73) ont noté qu'en cas de suspicion d'infection de DAVG, la positivité de la TEP était corrélée à un plus grand nombre de décès. Le pronostic était plus sombre en cas d'infection de la portion cardiaque du dispositif que pour les infections de driveline isolées.

POINTS CLÉS : LA TEP-TDM au ^{18}F-FDG

- Le ^{18}F est un isotope émetteur de positons par désintégration β+.

- L'annihilation du positon avec un électron va entrainer l'émission de 2 photons de directions diamétralement opposées qui vont être détectés par la TEP.

- Le FDG est un analogue du glucose qui s'accumule dans les cellules inflammatoires et tumorales (reflet d'une augmentation de la glycolyse aérobie).

- La préparation du patient avant l'examen par régime riche en lipides et pauvre en glucides, avec un jeûne de 12 à 18 heures +/- injection d'héparine intra-veineuse non fractionnée est nécessaire afin de s'affranchir de la fixation myocardique physiologique.

- La TEP-TDM au ^{18}F-FDG peut être réalisée de façon optionnelle en cas de suspicion d'infection de DAVG. Il n'existe pas de consensus pour l'interprétation mais plusieurs études ont évalué l'intérêt de l'utilisation d'échelles visuelles et semi-quantitatives.

III. SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUES

1. Principe de la scintigraphie aux leucocytes marqués (SLM)

Elle utilise le comportement naturel des polynucléaires à migrer et à se localiser au niveau des sites infectieux. Les leucocytes autologues isolés à partir d'un prélèvement sanguin, sont marqués in vitro puis réinjectés au patient. D'abord marqués à l'^{111}In-oxinate dès 1976 (74), les leucocytes et plus particulièrement les polynucléaires ont été par la suite marqués par le ^{99m}Tc-HMPAO à partir de 1994 (75) avec une dosimétrie plus favorable (0.011 mSv/MBq pour le ^{99m}Tc-HMPAO versus 0.36 mSv/MBq ^{111}In-oxine) et une meilleure qualité d'imagerie (76,77). De par sa lipophilie, le complexe ^{99m}Tc-HMPAO pénètre facilement la membrane plasmique puis est transformé par le système de la gluthation en complexe hydrophile piégé dans la cellule. Des études in vitro ont montré que ce marquage n'exerçait pas d'effet délétère significatif sur les fonctions des polynucléaires telles que le chimiotactisme et la phagocytose et n'accélérait pas leur apoptose contrairement à l'^{111}In-oxinate (78). Un marquage sélectif des polynucléaires est préféré au marquage d'une population cellulaire mixée pour éviter les effets délétères sur les lymphocytes (79,80). La clairance cellulaire du ^{99m}Tc-HMPAO est de 5 à 7 % par heure, avec l'apparition d'une activité significative au niveau du tractus urinaire et du tube digestif dès la 3ème heure, l'élimination du complexe ^{99m}Tc s'effectuant au niveau rénal et hépato-biliaire (81).

2. Bases physiques de la scintigraphie

Le ^{99m}Tc émet des photons gamma d'énergie 141 keV (89 % des émissions), 18 keV (6 %) et 21 keV (1 %) de manière isotrope. Les photons gamma émis par le radioélément vont interagir avec la matière vivante, soit avec un électron du milieu, soit plus rarement avec un noyau. Les principales interactions dans la gamme d'énergie sont l'effet Compton, l'effet photoélectrique, et l'effet de production de paires (ou effet de matérialisation). On cherche à mettre en évidence l'effet photoélectrique (transfert de la totalité de l'énergie du photon à un seul photoélectron) tandis que l'effet Compton n'est pas désiré (transfert partiel de

l'énergie à plusieurs électrons avec modification de la trajectoire et perte d'énergie du photon incident).

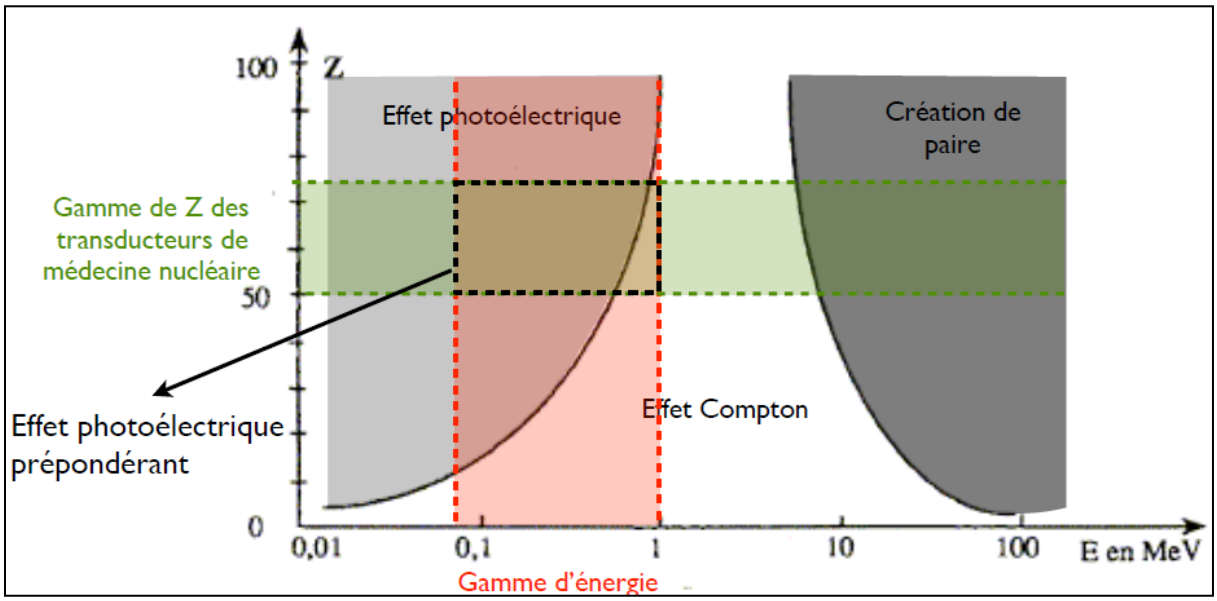


Figure 13. Interaction photons/matière. Effet prédominant en fonction de Z et de E.

Le rôle de la gamma-caméra est de convertir l'énergie transportée par le rayonnement en un signal interprétable sous la forme d'images. Pour former une image à deux dimensions (projection), un collimateur qui va permettre de privilégier les photons gamma venant d'une direction est utilisé. Ensuite, chaque photon gamma va interagir avec le scintillateur pour donner naissance à des photons lumineux, recueillis sur les photodétecteurs. Le rayonnement lumineux va être converti en un signal électrique par les photomultiplicateurs. Ce principe a été proposé puis mis en œuvre dès 1952 par H.O. Anger. Il reste toujours d'actualité grâce aux nombreuses améliorations technologiques effectuées.

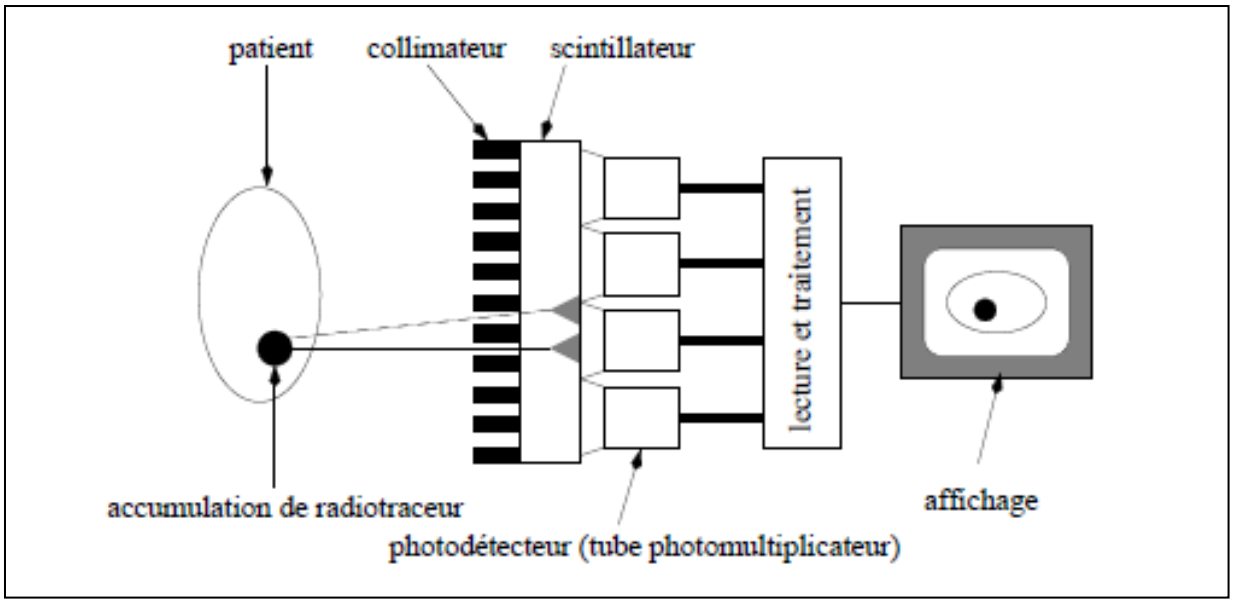


Figure 14. Principe de la gamma-caméra.

3. Modalités de réalisation de la scintigraphie aux leucocytes marqués

Les guidelines de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire (EANM) précisent que le marquage des leucocytes pour la SLM peut se faire soit avec le ^{99m}Tc-HMPAO (370-555 MBq) soit avec l'^{111}In-oxinate (10 -18.5 MBq) (82). La procédure consiste à prélever environ 50 mL de sang du patient, d'en isoler les globules blancs, de les radio-marquer et de les réinjecter au patient. Elle doit être réalisée en conditions d'asepsie stricte, sous hotte à flux laminaire. Pendant le marquage, une attention particulière doit être portée pour ne pas endommager les leucocytes, car cela aurait un impact sur leur mobilité et leur adhésion à l'endothélium vasculaire. Pour éviter la dégradation du radiopharmaceutique, les leucocytes marqués doivent être réinjectés le plus rapidement possible, et le délai après marquage ne doit pas dépasser 1 heure. Une quantité de leucocytes d'au moins 2 x 10^8 est requise afin d'assurer une bonne efficacité du radio-marquage. Le patient doit avoir réalisé au préalable une numération formule sanguine ; il n'est pas nécessaire qu'il soit à jeun.

Le protocole de la SLM inclut des acquisitions planaires à 30 minutes (images précoces destinées à vérifier la qualité de l'examen), des images à 4-6 heures, puis à 20-24 heures (images tardives) après la réinjection du radiotraceur. Une acquisition tomoscintigraphique couplée au scanner de repérage (TEMP-TDM) est recommandée, elle peut être réalisée à 4-6

heures ou 20-24 heures après injection. Les acquisitions planaires doivent comprendre des vues antérieures et postérieures du thorax et de toute région d'intérêt, à la recherche de foyers septiques au contact du matériel ou d'emboles septiques. En particulier chez les patients porteurs de DAVG, il est important de bien connaître le montage chirurgical afin de cibler les champs d'acquisition : une acquisition au minimum cervico-thoracique sera réalisée chez les patients porteurs d'un Jarvik 2000 (afin de pouvoir visualiser l'orifice de sortie de la driveline en région rétro-auriculaire), tandis que chez les patients porteurs de HeartMate II ou de Heartware on privilégiera plutôt un champ thoraco-abdominal, afin de pouvoir visualiser l'orifice cutané abdominal de la driveline.

Les acquisitions tardives (4-6h et 20-24h) sont particulièrement pertinentes dans les infections cardiovasculaires car l'activité liée au bruit de fond vasculaire fortement présente sur les images précoces gêne la détectabilité des lésions. L'acquisition TEMP-TDM réalisée à 4-6 heures procure des images de meilleure qualité et peut être répétée à 20-24 heures si les images planaires (et TEMP) à 4-6 heures sont négatives (83).

4. Place de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de DAVG

Il existe très peu d'études disponibles sur les performances diagnostiques et l'intérêt de la SLM dans les infections de DAVG. La plus importante, menée par Erba *et al.* chez 63 patients porteurs de dispositifs cardiaques électroniques implantables (regroupant pacemakers et défibrillateurs implantables) retrouvait une sensibilité de 94 % et une spécificité de 100 % (84). Un foyer pathologique était défini par une hyperfixation anormale sur les acquisitions précoces augmentant en intensité dans le temps (renforcement de la fixation sur les images tardives). Litzler *et al.* ont utilisé les mêmes critères d'interprétation chez 13 patients porteurs de DAVG et ont retrouvé une sensibilité et une spécificité de la SLM de 100 % (85). Dans ces deux études, le diagnostic d'infection était posé par la microbiologie et/ou la clinique et le suivi du patient.

POINTS CLÉS : LA SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUÉS

- La SLM utilise le comportement naturel des polynucléaires à migrer et à se localiser au niveau des sites infectieux.

- Les leucocytes peuvent être marqués au ^{99m}Tc-HMPAO ou à l'^{111}In-oxinate.

- La procédure radiopharmaceutique consiste à prélever le sang du patient, d'en isoler les leucocytes, de les radiomarquer puis de les réinjecter au patient (conditions d'asepsie stricte).

- Le protocole de la SLM inclut des images planaires à 4-6h puis 20-24h après injection du radiotraceur ; la TEMP-TDM peut être réalisée à 4-6h ou 20-24h.

- Dans les quelques études disponibles sur les performances de la SLM dans les infections de DAVG, un foyer pathologique était défini par une hyperfixation anormale se renforçant sur les images tardives.

IV. AVANTAGES ET LIMITES DE L'IMAGERIE NUCLÉAIRE DANS L'INFECTION ET L'INFLAMMATION

1. Pièges spécifiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans l'inflammation et l'infection

Il existe des limites notables de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans l'infection sur matériel prothétique que le médecin nucléaire doit connaître afin de ne pas interpréter à tort des fixations d'origine non infectieuse.

Il existe un risque de faux positifs de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG au contact de biomatériaux synthétiques tels que le Dacron® le Gore-Tex®, ou encore la colle biologique (Bioglue®). En effet, ces biomatériaux induisent une réaction inflammatoire chronique qui se traduit par un hypermétabolisme du ^{18}F-FDG inconstant et d'intensité variable. Keidar *et al.* (86) ont évalué la fixation en TEP-TDM au contact de 107 prothèses vasculaires chez 43 patients suivis pour une néoplasie, sans suspicion de sepsis. Les prothèses étaient composées de Dacron (n = 67), de Gore-Tex (n = 33), ou de veines natives (n = 7). Un hypermétabolisme diffus et homogène était retrouvé sur 68 prothèses, et un hypermétabolisme hétérogène sur 30 prothèses. La fixation homogène était plutôt retrouvée au niveau des prothèses en Gore-Tex® tandis que les prothèses en Dacron® étaient plutôt associées à une fixation hétérogène. Aucune des prothèses ne présentait un hypermétabolisme focal.

L'augmentation de la fixation en TEP au ^{18}F-FDG en contexte post-opératoire récent est bien connue. Les recommandations de l'ESC (40) préconisent d'attendre un délai de 3 mois avant de réaliser la TEP-TDM au ^{18}F-FDG en cas de suspicion d'infection, afin de diminuer le risque de faux positifs. Ce délai arbitraire est cependant remis en question, dans la mesure où plusieurs vrais négatifs de la TEP ont été constatés dans un délai de 1 mois après la chirurgie, mais aussi certains faux positifs à plus de 3 mois post-chirurgicaux (87). La scintigraphie aux leucocytes marqués quant à elle n'est pas affectée par la chirurgie récente.

La mauvaise préparation du patient avant la TEP-TDM au ^{18}F-FDG peut également avoir des répercussions sur les performances diagnostiques de l'examen. En effet, le non-respect du régime riche en lipides et pauvres en glucides entraîne une suppression incomplète de la fixation myocardique physiologique et de ce fait, de petits foyers septiques au niveau de l'aire cardiaque peuvent passer inaperçus. Il est également important de maintenir une glycémie

basse, même si l'impact de l'hyperglycémie et du diabète sur la sensibilité de la TEP reste controversé. Les guidelines de l'EANM pour la TEP-TDM dans l'infection et l'inflammation (88) ont statué que bien que tous les efforts doivent être mis en œuvre pour diminuer la glycémie au mieux, si l'examen est indiqué chez des patients diabétiques mal équilibrés, l'hyperglycémie ne doit pas être une contre-indication absolue pour la réalisation de l'examen.

Enfin, un hypermétabolisme d'origine artéfactuelle peut être retrouvé au contact des objets de densité élevée tel que les prothèses métalliques, en raison d'une surcorrection lors de la correction d'atténuation des images TEP basée sur le TDM (89,90). Cela se traduit par un foyer hypermétabolique au contact du matériel prothétique visible sur les images corrigées d'atténuation et non retrouvé sur les images sans correction d'atténuation. Il est donc nécessaire d'interpréter les images avec et sans correction d'atténuation afin d'éviter les faux positifs dus aux artéfacts de surcorrection.

2. Avantages et inconvénients de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la SLM

La TEP-TDM au ^{18}F-FDG possède une haute valeur diagnostique pour la détection des emboles périphériques dans les endocardites infectieuses et les infections de dispositifs cardiaques implantables (91). La SLM peut également détecter les emboles septiques, mais son protocole est beaucoup plus chronophage que celui de la TEP et dans la majorité des cas la TEMP-TDM se limite à un voire deux champs d'acquisitions (cou-thorax ou thorax-abdomen).

La sensibilité de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG peut être altérée par le traitement antibiotique. En effet, des faux-négatifs de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG chez des patients sous antibiothérapie ont déjà été décrits (87), et il n'existe pas de consensus par rapport au délai de réalisation de la TEP par rapport à l'initiation des antibiotiques. Swart *et al.* (62) suggèrent de la réaliser sous 15 jours après le début de l'antibiothérapie ou en cas d'activité inflammatoire persistante malgré l'initiation des antibiotiques (fièvre, syndrome inflammatoire biologique).

Certains antibiotiques entraînent une diminution du nombre total de leucocytes (92), il est donc licite de penser que la sensibilité de la SLM se trouve également altérée par l'antibiothérapie. Cependant, plusieurs études n'ont pas retrouvé de différence significative

entre les performances diagnostiques de la SLM chez des patients avec ou sans antibiothérapie en cours au moment de l'examen (40,93).

Les principaux avantages et inconvénients des deux examens sont résumées dans le tableau 4 ci-après.

AVANTAGES	
TEP-TDM au ^{18}F-FDG	SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUÉS
- Imagerie corps entier (extension locale, emboles à distance, porte d'entrée). - Durée d'acquisition (environ 15 minutes) - Bonne résolution spatiale (4 mm) - Possibilité de quantification (SUVmax ; utilité dans le suivi) - Produit de cyclotron prêt à l'emploi	- Spécificité : imagerie directe des leucocytes (acteurs directs de l'infection) - Pas de délai nécessaire par rapport à l'implantation du matériel - Pas de préparation nécessaire du patient avant l'examen
INCONVÉNIENTS	
TEP-TDM au ^{18}F-FDG	SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUÉS
- Nécessité d'une préparation optimale : régime riche en glucides et pauvres en lipides 12 à 24h avant l'examen ; jeûne de 12 à 18h avant l'examen - Manque de spécificité (hypermétabolisme dans l'inflammation et au contact des biomatériaux) - Délai nécessaire par rapport à l'implantation du matériel : au moins 2 mois	- Durée d'acquisition : sur 2 jours, au moins 30 min pour TEMP-TDM 1 champ - Résolution spatiale < imagerie TEP - Etape de marquage cellulaire longue (environ 3h)

Tableau 5. Avantages et inconvénients de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués.

3. Comparaison de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués : données de la littérature.

La comparaison des performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués a été menée dans différents types d'infections. Rouzet *et al*. (94) ont notamment retrouvé une meilleure sensibilité de la TEP-TDM par rapport à la SLM (93 % versus 64 %) dans 39 cas de suspicion d'endocardite infectieuse sur valve prothétique. Cependant la SLM avait une meilleure spécificité (100 % versus 71 %).

La méta-analyse de Wang *et al.* (95) analysant 23 études représentant 851 examens dans les suspicions d'ostéomyélites retrouvait quant à elle une meilleure sensibilité, spécificité et précision diagnostique de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG comparativement à la SLM.

Enfin, dans le domaine des infections sur prothèses de hanche et de genoux, Basu *et al.* (96) retrouvaient une tendance à la supériorité de la sensibilité de la TEP-TDM par rapport à la SLM.

POINTS CLÉS : AVANTAGES ET LIMITES DE L'IMAGERIE NUCLÉAIRE DANS L'INFECTION ET L'INFLAMMATION

- La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la SLM peuvent mettre en évidence des emboles septiques dans le cadre d'infections d'origine cardiaque. Toutefois, compte-tenu de la durée de la SLM, son champ d'acquisition est en général plus limité que celui de la TEP (imagerie corps entier en 15 minutes).

- Plusieurs facteurs spécifiques peuvent altérer la sensibilité de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG : le non-respect du régime, la présence de biomatériaux entraînant un hypermétabolisme d'origine inflammatoire, un délai trop court par rapport à l'implantation du matériel intra-cardiaque.

- La SLM a pour avantage de mettre en évidence l'accumulation des leucocytes, qui sont les acteurs directs de l'infection. Son protocole nécessite un temps de préparation radiopharmaceutique et sa durée d'acquisition est longue (2 jours consécutifs, au moins deux séries d'images).

PARTIE III. ETUDE : COMPARAISON DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE LA TEP-TDM AU ^{18}F-FDG ET DE LA SCINTIGRAPHIE AUX LEUCOCYTES MARQUÉS DANS LES INFECTIONS DE DISPOSITIFS D'ASSISTANCE VENTRICULAIRE GAUCHE.

I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Bien que la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués soient indiquées pour le diagnostic des infections chez les patients porteurs de DAVG, il existe peu d'études évaluant leurs performances diagnostiques respectives. A ce jour, aucune étude n'a comparé les performances diagnostiques de ces deux examens dans cette indication.

L'objectif principal de cette étude était de comparer les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les cas de suspicion d'infection de DAVG.

L'objectif secondaire était d'évaluer les performances de deux échelles d'interprétation (visuelle et quantitative) pour la TEP-TDM au ^{18}F-FDG en cas de suspicion d'infection de DAVG.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Patients

Cette étude rétrospective incluait des patients porteurs de dispositifs d'assistance ventriculaire gauche à flux continu ayant réalisé une TEP-TDM au ^{18}F-FDG et une scintigraphie aux leucocytes marqués pour une suspicion d'infection du dispositif entre avril 2013 et juillet 2017. Les deux examens étaient réalisés dans le cadre de la pratique clinique courante, de façon indépendante, non influencée par le résultat de chaque imagerie. Le délai médian entre les deux examens était de 3 jours. La suspicion d'infection relative au dispositif était basée sur l'histoire clinique du patient, la symptomatologie, la biologie ou les données d'imagerie (échographie, TDM). Un traitement antibiotique était instauré dès qu'il était jugé nécessaire. Les principales caractéristiques de la population avec les données cliniques, biologiques et de l'imagerie sont regroupées dans le tableau 5 ci-après.

Caractéristiques	Patients (n=24)
Sexe [n] Femme/Homme	3/21
Age [médiane]	57 (28-78)
Type de DAVG	
HeartMate II	14
Heartware	7
Jarvik 2000	3
Indication du DAVG	
Pont à la transplantation	15
Thérapie definitive	9
Pathologie cardiaque	
Cardiopathie ischémique	13
Cardiopathie dilatée à coronaires saines	10
Cardiopathie congénitale	1
Comorbidités [n (%)]	
Diabète	6
Néoplasie (traitement < 2 ans)	2
Délai entre l'implantation du DAVG et les examens (TEP/SLM) [médiane, jours]	165 [3-1095]
Antiobiothérapie avant les examens (TEP/SLM) [n (%)]	12 (50)
Durée du traitement antibiotique avant les examens [médiane, jours]	34,5 [3-210]
Symptômes cliniques	21 (87,5)
Fièvre	8
Pus à l'orifice cutané de la driveline	11
Douleur abdominale	2
Tuméfaction du site opératoire	1
Aucun	3
Biologie [n, %]	
Hémocultures positives	11 (45,8)
Culture positive de pus	13 (54,2)
CRP > 10 mg/L	15 (62,5)
CRP [médiane, mg/L]	50 [4-253]
Leucocytes > 7.5 G/L	14 (58,3)
Leucocytes (G/L) [médiane]	7,9 [3,5-13,5]

Greffe cardiaque	9
Pus autour du DAVG lors de l'explantation	1
Culture positive du DAVG explanté	5
Décès	5
Choc septique	1
Autre cause	4

Tableau 6. Caractéristiques des patients avec une infection suspectée du DAVG.

2. Définition des infections de DAVG

Le statut de l'infection était établi selon les critères de l'ISHLT pour les infections chez les patients porteurs de DAVG (3). Les patients étaient divisés en 3 catégories :

- Les infections spécifiques au DAVG, regroupant les infections de la pompe, de la poche, des canules ou de la driveline
- Les infections relatives au DAVG, regroupant les endocardites infectieuses, les bactériémies (incluant les bactériémies sur cathéter veineux central ou artériel), les médiastinites relatives ou non relatives au DAVG (autres causes de médiastinites par exemple perforation de l'œsophage)
- Les infections non relatives au DAVG, regroupant les infections respiratoires, urinaires, les infections à *Clostridium difficile* ou les cholécystites.

Le matériel était considéré infecté ou non infecté en appliquant les critères de l'ISHLT à la fin du suivi, et basé sur les symptômes cliniques, la biologie, et les données de l'imagerie (échographie, TDM). Lorsque certaines informations étaient manquantes pour statuer sur le type d'infection, le diagnostic final retenu était celui indiqué lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire du CHU de Bordeaux.

3. Protocole de la scintigraphie aux leucocytes marqués

Les leucocytes autologues radiomarqués étaient préparés et séparés selon les guidelines de l'association européenne de médecine nucléaire (EANM) et selon les caractéristiques du Ceretec® pour le marquage des neutrophiles avec l'Hexamethylpropyleneamine oxime marqué au technetium-99m (^{99m}Tc-HMPAO) (82). La pureté radionucléidique était toujours comprise entre 70 et 85 %. Les images planaires statiques et le balayage corps entier étaient obtenues après 30 minutes, puis 4 à 6 heures et 20 à 24 heures après l'injection de 148-555 MBq de leucocytes marqués au ^{99m}Tc-HMPAO. L'acquisition tomoscintigrahique couplée au scanner (TEMP-TDM) de la région d'intérêt était réalisée à 4-6h et/ou à 20-24 heures selon l'appréciation du médecin nucléaire.

Les images étaient acquises sur une gamma-caméra SPECT à double tête et angle variable (Hawkeye et Discovery ST ; GE Healthcare). Un scanner à faible dose était acquis pour 16 secondes sur 220° pour chaque coupe transaxiale. Le champ de vue complet de 40 coupes était réalisé en 10 minutes. Le TDM était reconstruit dans une matrice de 256x256. La TEMP du même champ de vue était acquise en utilisant une matrice de 128x128, avec une rotation de 360° et un temps d'acquisition de 40 à 60 secondes par image. Les images TEMP-TDM sans et avec correction d'atténuation étaient évaluées dans les plans axial, coronal et sagittal, de même que le MIP 3D (maximum intensity projection). Les images TEMP et TDM ont été fusionnées et traitées en utilisant le logiciel Xeleris® (GE Healthcare).

4. Protocole de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG

Les patients ont reçu un régime riche en lipides et pauvre en glucides 24 heures avant la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et devaient respecter un jeûne de 12 heures pour limiter la fixation myocardique physiologique du ^{18}F-FDG. La glycémie était mesurée avant l'injection du FDG pour chaque patient. Environ 3,5 MBq/kg de ^{18}F-FDG était injecté en intra-veineux 60 minutes avant l'acquisition de la TEP (activité moyenne de 310 +/- 51 MBq). Les images étaient acquises sur une caméra TEP-TDM (Discovery VCT ou Discovery 690 ; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), avec un champ d'acquisition du crâne jusqu'à mi-cuisses. Le TDM (coupes de 5mm, 100-130 kV, 100-150 mAs, DLP médiane 800 mGy.cm) était réalisé sans injection de produit de contraste iodé. Les images étaient analysées sur le logiciel AW Workstation version 4.4 (GE Healthcare Biosciences, Pittsburgh, PA, USA).

5. Analyse et interprétation des images

La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la SLM ont été interprétées de façon indépendante par un médecin nucléaire sénior et un médecin nucléaire junior. L'analyse était faite en consensus et en connaissance de l'histoire clinique du patient. Pour chaque examen, l'analyse du dispositif était divisée en 2 parties : l'étude du matériel cardiaque (regroupant la pompe, la poche, et les canules) et l'étude de la driveline (divisée en 3 portions – proximale, médiane et distale).

- Critères d'interprétation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG

Une échelle d'interprétation visuelle a été élaborée, définie par 3 points, applicable à la driveline et à la portion cardiaque du DAVG. Partant du principe qu'un hypermétabolisme diffus et homogène du ^{18}F-FDG est retrouvé fréquemment dans les prothèses vasculaires en l'absence d'infection (86), seulement une fixation focale du FDG a été retenue comme foyer pathologique au niveau des zones de Dacron® de la portion cardiaque du DAVG.

L'échelle était graduée de la façon suivante (figure 13) :

- *Pour la portion cardiaque du DAVG* :

  GRADE 1 : absence d'hypermétabolisme ou hypermétabolisme circonférentiel et diffus au niveau des zones de Dacron® ou de Gore-Tex®.

  GRADE 2 : Hypermétabolisme focal sans extension aux parties molles adjacentes.

  GRADE 3 : Hypermétabolisme focal ou segmentaire avec extension aux parties molles adjacentes ou à une collection médiastinale.

  Tout résultat de grade > 1 était considéré pathologique.

- *Pour l'analyse de la driveline* :

  GRADE A : Absence d'hypermétabolisme.

  GRADE B : Hypermétabolisme focal ou segmentaire sans extension aux parties molles adjacentes.

  GRADE C : Hypermétabolisme segmentaire ou focal avec extension aux parties molles adjacentes.

  Tout résultat de grade > A était considéré pathologique.

Chaque foyer hypermétabolique devait être visible sur les images avec et sans correction d'atténuation afin de s'affranchir des artéfacts de surcorrection.

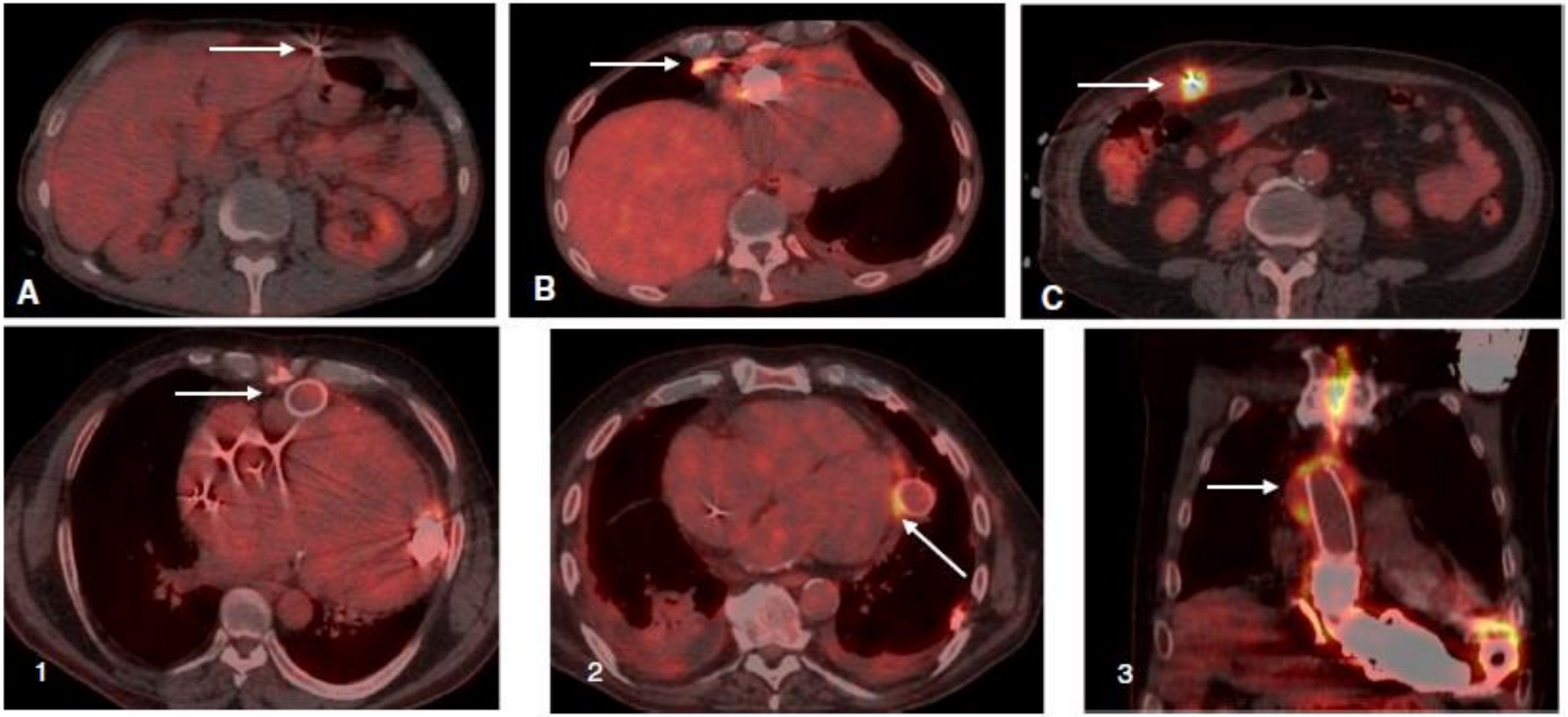


Figure 15. Echelle d'interprétation visuelle de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG pour l'analyse du DAVG.

Ligne 1 : Grades de fixation pour l'analyse de la driveline (DL). A) Absence d'hypermétabolisme (portion médiane de la DL). B) Hypermétabolisme segmentaire sans extension aux parties molles (portion proximale de la DL). C) Hypermétabolisme avec extension aux parties molles (portion médiane de la DL).

Ligne 2 : Grades de fixation pour l'analyse de la portion cardiaque du DAVG. 1) Absence d'hypermétabolisme (canule d'Outflow d'un HeartMate II). 2) Hypermétabolisme segmentaire sans extension aux parties molles (canule d'Outflow d'un Jarvik 2000). 3) Hypermétabolisme avec extension aux parties molles (vue coronale de la pompe, de la poche et des canules d'un HeartMate II).

Pour chaque foyer hypermétabolique considéré pathologique, une analyse semi-quantitative par la mesure du SUV max était réalisée. Les valeurs des SUV max du foie et du bruit de fond médiastinal (région d'intérêt dessinée dans la veine cave supérieure) étaient également collectées.

A l'analyse du DAVG s'ajoutait également l'analyse du reste du corps à la recherche d'emboles septiques ou d'éventuelles complications liées au DAVG.

- Critères d'interprétation de la scintigraphie aux leucocytes marqués

La SLM était considérée positive lorsqu'un foyer d'accumulation des leucocytes marqués d'intensité supérieure au bruit de fond étai détecté au niveau de l'aire cardiaque ou le long de la driveline et/ou lorsque l'intensité de cette fixation augmentait dans le temps (intensité supérieure sur les images tardives à 20-24 heures post-injection). Les foyers d'hyperfixation non physiologiques d'intensité diminuée sur les images tardives n'étaient pas retenus comme pathologiques.

6. Analyse statistique

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision diagnostique ont été calculées pour la SLM et les différentes échelles d'interprétation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG. Pour l'échelle semi-quantitative, le seuil optimal de SUV max a été déterminé à l'aide d'une courbe ROC. La sensibilité et la spécificité ont été comparées en utilisant le test $\chi 2$ de McNemar. Les valeurs prédictives positive et négative ont été comparées en utilisant le score statistique généralisé proposé par Leisering *et al.* (93). Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques cliniques

Vingt-deux patients porteurs de DAVG ont bénéficié de 24 TEP-TDM au ^{18}F-FDG et scintigraphies aux leucocytes marqués pour une suspicion d'infection. Deux patients ont passé la TEP et la SLM à deux reprises, avec une suspicion d'infection basée sur une présentation clinique et des résultats bactériologiques différents et indépendants entre leurs deux passages en médecine nucléaire. Ils ont donc été considérés comme des cas indépendants. Le temps médian entre la TEP et la SLM était de 3 jours, sans changement d'antibiothérapie ou de chirurgie pendant cette période. Les deux examens étaient réalisés dès que possible, sans ordre de priorité, indépendamment de leurs résultats respectifs. Le traitement antibiotique était démarré dès qu'il était jugé nécessaire, après la réalisation de prélèvements à visée bactériologique et était ajusté en fonction de l'évolution clinique et de l'antibiogramme.

2. Statut infectieux des patients

- <u>Infections spécifiques au DAVG</u>

Quinze patients ont été classés dans le groupe « infections spécifiques au DAVG » regroupés en deux sous-catégories :

- 5 patients présentant une infection de la pompe et/ou des canules : un germe a été retrouvé après mise en culture du DAVG après explantation chez tous les patients. Parmi eux, 4 (80 %) avaient également des hémocultures positives avant l'explantation du matériel.
- 10 patients présentant une infection de la driveline : une purulence à l'orifice cutané de la driveline était retrouvé chez 9 patients, avec un germe mis en évidence à la culture ; un patient présentait une ulcération cutanée au niveau de l'orifice de sortie de la driveline isolée, sans issue de pus.

- Infections relatives au DAVG

Six patients ont été classés dans le groupe « infections relatives au DAVG » :

- 1 patient avait des hémocultures positives à *Staphylococcus aureus,* avec de la fièvre et une douleur thoracique. L'échographie transthoracique retrouvait une collection purulente autour du site opératoire, en faveur d'une médiastinite (patient #10).
- 5 patients avaient des hémocultures répétées positives à *Pasteurella multicoda*, *Klebsiella pneumoniae* (2 patients), *Streptococcus oralis*, et *Enterococcus faecalis* (2 patients). Tous les patients avaient de la fièvre ; aucun ne présentait de symptômes respiratoires, urinaires ou digestifs.

- Infections non liées au DAVG

Trois patients ont été classés dans le groupe « infections non liées au DAVG » :

- 1 patient présentait une infection respiratoire sévère avec septicémie avant l'implantation de son HeartMate II®, avec différents prélèvements bactériologiques positifs à *Staphylococcus aureus* (hémocultures périphériques et sur cathéter artériel, examen cytobactériologique des crachats). Le DAVG avait été implanté sous couvert d'une antibiothérapie. Malgré 3 différentes lignes d'antibiothérapie et une ponction pleurale, le patient a été adressé en médecine nucléaire pour fièvre persistante 2 mois après l'implantation du DAVG. Les hémocultures étaient négatives à ce moment-là. Le TDM retrouvait un aspect de pneumopathie infectieuse bilatérale (patient #23).
- 1 patient avait une cholécystite avérée à l'échographie, avec des hémocultures positives à *Escherichia coli* (patient #24).
- 1 patient a été opéré d'un cancer colorectal un an après l'implantation de son Heartware®. Il a présenté un syndrome inflammatoire avec des hémocultures positives à *Enterococcus faecalis* quelques jours après la chirurgie digestive (patient #22).

3. Performances de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG

- Analyse visuelle

La précision diagnostique de l'échelle visuelle de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG était de 91,6 % avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative de 95,2 %, 66,7 %, 95,2 % et 66,7 % respectivement. La TEP-TDM était positive chez 20 patients parmi les 21 présentant une infection spécifique ou relative au DAVG.

Un résultat faux-négatif a été retrouvé, avec une TEP considérée comme non pathologique chez un patient présentant une infection avérée (patient #16 ; cf tableau 6). Ce patient avait fait un choc septique après l'implantation de son Heartware® en pont à la transplantation. Les hémocultures périphériques et sur cathéter veineux étaient positives à *Enterococcus faecalis.* Le patient a été classé dans le groupe infection relative au DAVG. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués ont été réalisées 30 jours après l'initiation des antibiotiques et 33 jours après l'implantation du DAVG. Les deux examens étaient négatifs.

Un patient présentait une infection respiratoire sévère et était classé dans le groupe infection non liée au DAVG (patient #23 ; cf tableau 6 ; figure 15). La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués ont été réalisées 60 jours après l'initiation des antibiotiques et 61 jours après l'implantation de son HeartMate II. Un hypermétabolisme a été retrouvé tout le long de la driveline, de sa connexion à la pompe jusqu'à sa sortie cutanée abdominale. La scintigraphie aux leucocytes marqués ne retrouvait pas de foyer pathologique au contact du DAVG. Le résultat de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG a donc été considéré comme un faux positif.

- Analyse semi-quantitative

A partir d'une courbe ROC, le cut-off de SUV max de 4,5 a été déterminé pour discriminer les foyers pathologiques des foyers considérés comme négatifs. En utilisant ce seuil, la précision diagnostique de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG était de 87,5 %, avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative de 90 %, 66,7 %, 95 % et 50 % respectivement.

- Comparaison des analyses visuelle et semi-quantitative

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les performances des échelles visuelle et semi-quantitative pour l'analyse de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG. La sensibilité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient légèrement meilleures avec l'analyse visuelle (95,2 %, 95,2 % et 66,7 % respectivement) qu'avec l'analyse semi-quantitative (90 %, 95 % et 50 % respectivement) mais n'atteignaient pas le seuil de significativité (P=0,32, 0,47 et 0,29 respectivement). La spécificité était la même pour les deux échelles (66,6 %).

4. Performances de la scintigraphie aux leucocytes marqués

La précision diagnostique de la scintigraphie aux leucocytes marqués était de 75 % avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative de 71,4 %, 100 %, 100 % et 33,3 % respectivement. La SLM était positive chez 14 patients parmi les 21 présentant une infection spécifique ou relative au DAVG.

On dénombre 7 résultats faux-négatifs de la scintigraphie aux leucocytes marqués. Une preuve bactériologique de l'infection (culture positive de la purulence à l'orifice cutané de la driveline/hémocultures positives/culture positive du DAVG après explantation) était disponible chez 6 patients. Un patient présentait seulement une ulcération cutanée au niveau de l'orifice de sortie de la driveline de son Jarvik 2000 (patient #13 ; cf tableau 6), sans positivité des prélèvements à visée bactériologique. Ce patient a été considéré comme infecté et fut classé dans le groupe infection spécifique au DAVG. Une antibiothérapie avait été démarrée avant l'examen chez 5 patients sur les 7 patients avec un résultat faux négatif de la SLM (patients #10, 15, 16, 17 et 19 ; cf tableau 6).

La scintigraphie aux leucocytes marqués étant négative pour les 3 patients classés dans le groupe infection non liée au DAVG, il n'y avait donc pas de résultat faux positif (spécificité de 100 %).

Patient	Sexe (Homme/Femme), âge, type de DAVG	Présentation clinique	Résultats bactériologiques	Antibio-thérapie (jours)	Résultats TEP (analyse visuelle)	Résultats SLM	Statut infectieux
#1	H/48/HM II	Pus	HC positive : *Enterobacter Cloacae* Pus : *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Staphylococcus haemolyticus* Culture du DAVG après explantation : *Bacille gram négatif (subculture négative)*	-	+ (DL+C)	-	Spécifique (pompe)
#2	H/58/HM II	Fièvre, pus	Culture du DAVG après explantation : *Propionibacteirum acnes*	-	+ (DL+C)	+ (C)	Spécifique (pompe)
#3	F/59/HM II	Pus	Pus : *Pseudomonas aeruginosa,, Corynebacterium* Culture du DAVG après explantation : *Staphylococcus epidermidis, Staphylocoque à coagulase négative*	9	+ (DL+C)	+ (DL+C)	Spécifique (pompe)
#4	H/43/HM II	Collection autour de la canule d'Outflow (TDM)	Ponction de la collection : hématome 7 mois plus tard, explantation du DAVG et analyse de la même collection autour du HM II : *Staphylococcus aureus*	-	+ (DL+C)	+ (DL+C)	Spécifique (pompe)
#5	H/43/HM II	Pus	Pus : *Staphylococcus aureus* HC positive : *Staphylococcus aureus* Collection purulente autour du HM II (canules, poche et pompe) retrouvée à l'explantation, culture positive : *Staphylococcus aureus*	10	+ (DL+C)	+ (DL+C)	Spécifique (pompe)
#6	H/66/HM II	Pus	Pus : *Escherischia coli, Citrobacter koseri, Enteroacter cloacae, Klebsiella oxytoca* Culture du DAVG après explantation : *Citrobacter koseri*	-	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)
#7	H/66/HM II	Pus	Pus : *Enterobacter cloacae*	3	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)
#8	H/54/HW	Pus	Pus : *Bacillus cereus, Corynebacterium, Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium Tuberculostearicum*	-	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)
#9	H/56/HM II	Pus	Pus : *Staphylococcus aureus*	-	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)
#10	H/71/HM II	Fièvre, pus	Pus : *Staphylococcus haemolyticus*	210	+ (DL+C)	-	Spécifique (DL)
#11	H/59/HM II	Pus	Pus : *Staphylococcus aureus*	-	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)
#12	H/58/HW	Pus	Pus : *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus lugdunensis*	-	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)
#13	H/72/J	Ulcération cutanée autour de la DL	Négative	-	+ (DL)	-	Spécifique (DL)
#14	H/28/HM II	Pus	Pus : *Staphylococcus aureus*	-	+ (DL)	+ (DL)	Spécifique (DL)

#15	F/41/HW	Pus, douleur abdominale	Pus : *Staphylococcus aureus*	60	+ (DL)	-	Spécifique (DL)
#16	H/53/HW	Choc septique	HC positive : *Enterococcus faecalis*	39	-	-	Relative
#17	H/60/HW	Fièvre, pus	HC positive : *Streptococcus oralis* Pus : *Corynebacterium*	30	+ (DL)	-	Relative
#18	H/78/HM II	Syndrome inflammatoire biologique sans point d'appel (CRP 274 mg/L)	HC positive : *Pasteurella multicoda*	11	+ (DL+C)	+ (DL+C)	Relative
#19	F/56/J	Fièvre	HC positive : *Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus haemolyticus*	15	+ (DL)	-	Relative
#20	H/50/HW	Fièvre	HC positive : *Staphylococcus aureus*	45	+ (DL + collection rétro-sternale)	+ (DL+ collection rétro-sternale)	Relative
#21	H/72/J	Fièvre	HC positive : *Klebsiella pneumoniae*	120	+ (C)	+ (C)	Relative
#22	H/52/HW	Sepsis post-opératoire (cancer colorectal)	HC positive : *Enterococcus Faecalis*	-	-	-	Non-liée (sepsis d'origine digestive)
#23	H/56/HM II	Fièvre, symptômes respiratoires	HC positive : *Staphylococcus aureus* ECBC : *Staphylococcus aureus*	60	+ (DL)	-	Non-liée (pneumonie)
#24	H/68/HM II	Fièvre, douleur abdominale	HC positive : *Eschierischia coli* Cholécystite documentée par TDM et échographie	-	-	-	Non-liée (cholécystite)

Tableau 7. Résultats de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués en cas de suspicion d'infection chez des patients porteurs de DAVG.

5. Comparaison des performances de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués

La sensibilité de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG (analyse visuelle) était significativement plus élevée que celle de la scintigraphie aux leucocytes marqués (p=0,01). La scintigraphie aux leucocytes marqués avait une meilleure spécificité (100 %) que la TEP-TDM (66,7 %) mais la différence n'atteignait pas le seuil de significativité (p=0,32). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les valeurs prédictives positive (p=0,31) et négative (p=0,14) des deux examens.

	Sensibilité	Spécificité	Valeur predictive positive	Valeur predictive négative	Précision diagnostique
TEP-TDM au ^{18}F-FDG analyse visuelle	95,2% (20/21)	66,7% (2/3)	95,2% (20/21)	66,7% (2/3)	91,6% (22/24)
TEP-TDM au ^{18}F-FDG analyse semi-quantitative	90% (19/21)	66,7% (2/3)	95% (19/20)	50% (2/4)	87,5% (21/24)
Scintigraphie aux leucocytes marqués	71,4% (15/21)	100% (3/3)	100% (15/15)	33,3% (3/9)	75% (18/24)

Tableau 8. Performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués.

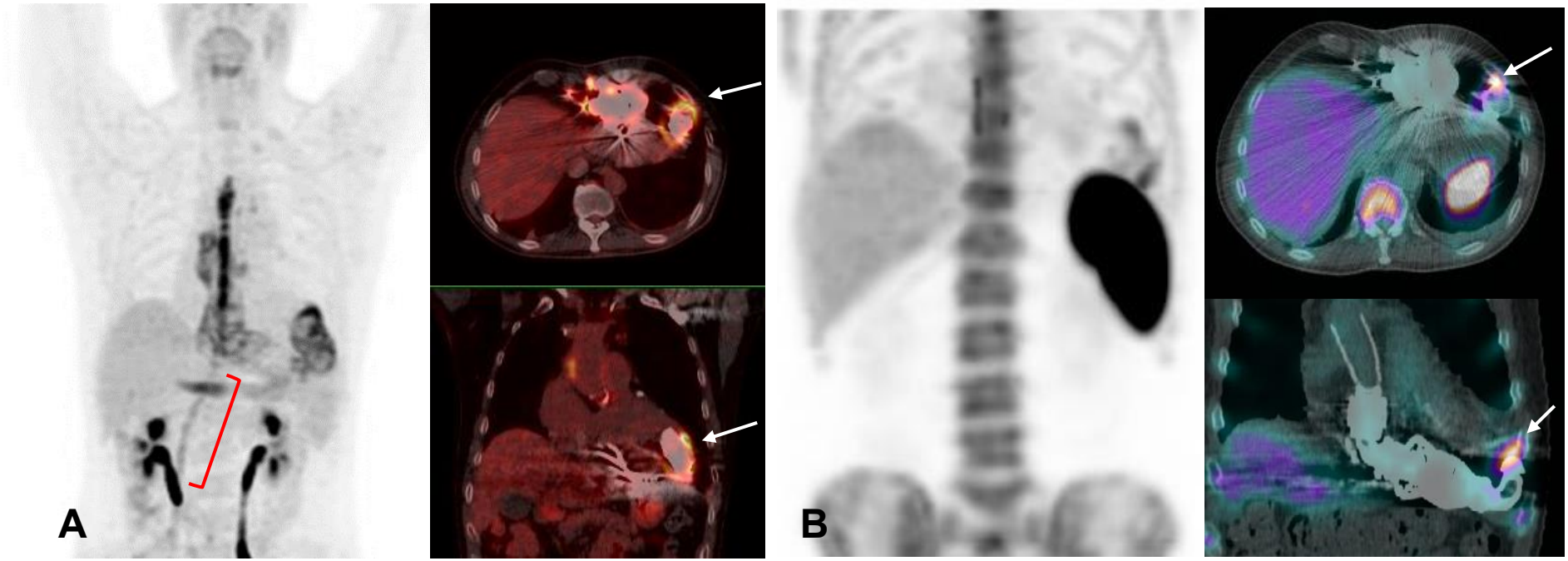


Figure 16. Exemple d'un cas d'infection spécifique d'un HeartMate II®.

A) TEP-TDM au ^{18}F-FDG retrouvant un hypermétabolisme segmentaire intense au niveau des deux canules d'un HeartMate II®, avec une extension aux parties molles au niveau de la canule d'Inflow (flèches blanches, images fusionnées en vue axiale et coronale). L'hypermétabolisme au niveau de la sternotomie était considéré non spécifique. Un hypermétabolisme segmentaire classé grade B était visible au niveau des tiers proximal et moyen de la driveline (vue MIP 3D, accolade rouge).
B) Scintigraphie aux leucocytes marqués retrouvant un foyer d'hyperfixation intense au niveau de la canule d'Inflow du DAVG (cliché statique thoraco-abdominal et images TEMP-TDM tardives ; flèches blanches, vues axiale et coronale). Ce foyer était retrouvé sur les images avec et sans correction d'atténuation. Il n'était pas retrouvé d'hyperfixation significative au contact de la driveline.
Le patient présentait de la fièvre et une issue de pus au niveau de l'orifice cutané abdominal de la driveline de son HeartMate II®, sans germe retrouvé à l'analyse du pus ou aux hémocultures. Il a bénéficié d'une transplantation cardiaque deux mois après le début des symptômes. La culture du DAVG était positive à *Propionibacterium acnes* (patient #2).

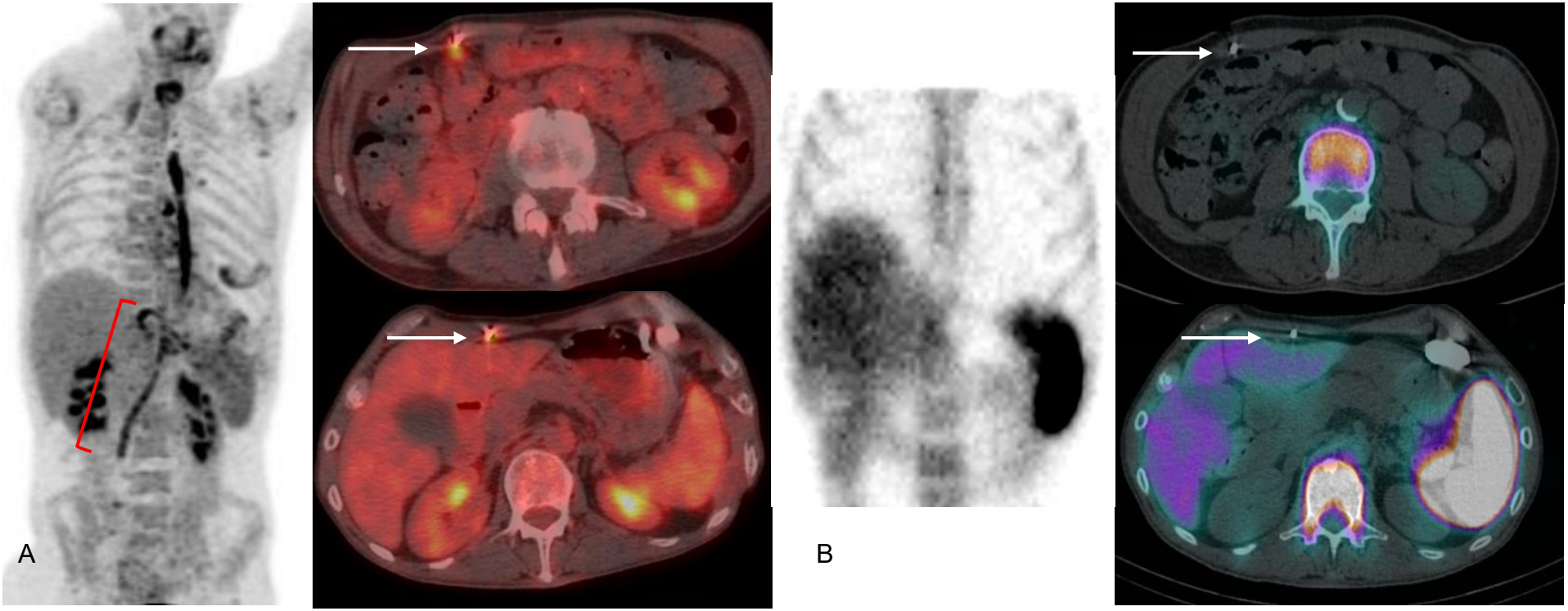


Figure 17. Discordance entre la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués (exemple n°1).

A) TEP-TDM au ^{18}F-FDG retrouvant un hypermétabolisme linéaire le long de la driveline classé grade B, sans extension aux parties molles adjacentes (accolade rouge sur la vue 3D MIP; flèches blanches sur les images fusionnées en vues axiales). Il n'est pas retrouvé de foyer hypermétabolique au contact de la partie cardiaque du HeartMate II®.
B) Scintigraphie aux leucocytes marqués ne retrouvant pas de foyer pathologique au niveau de la driveline (cliché statique centré sur le thorax et images TEMP-TDM tardives, flèches blanches, vues axiales).
Ce patient présentait une infection respiratoire sévère au moment de l'implantation de son HeartMate II® (#patient 23). L'examen cyto-bactériologique des crachats et les hémocultures étaient positifs à *Staphylococcus aureus.* Le patient a été classé dans le groupe infection non liée au DAVG, la TEP-TDM a été considérée comme un faux positif et la SLM comme un vrai négatif.

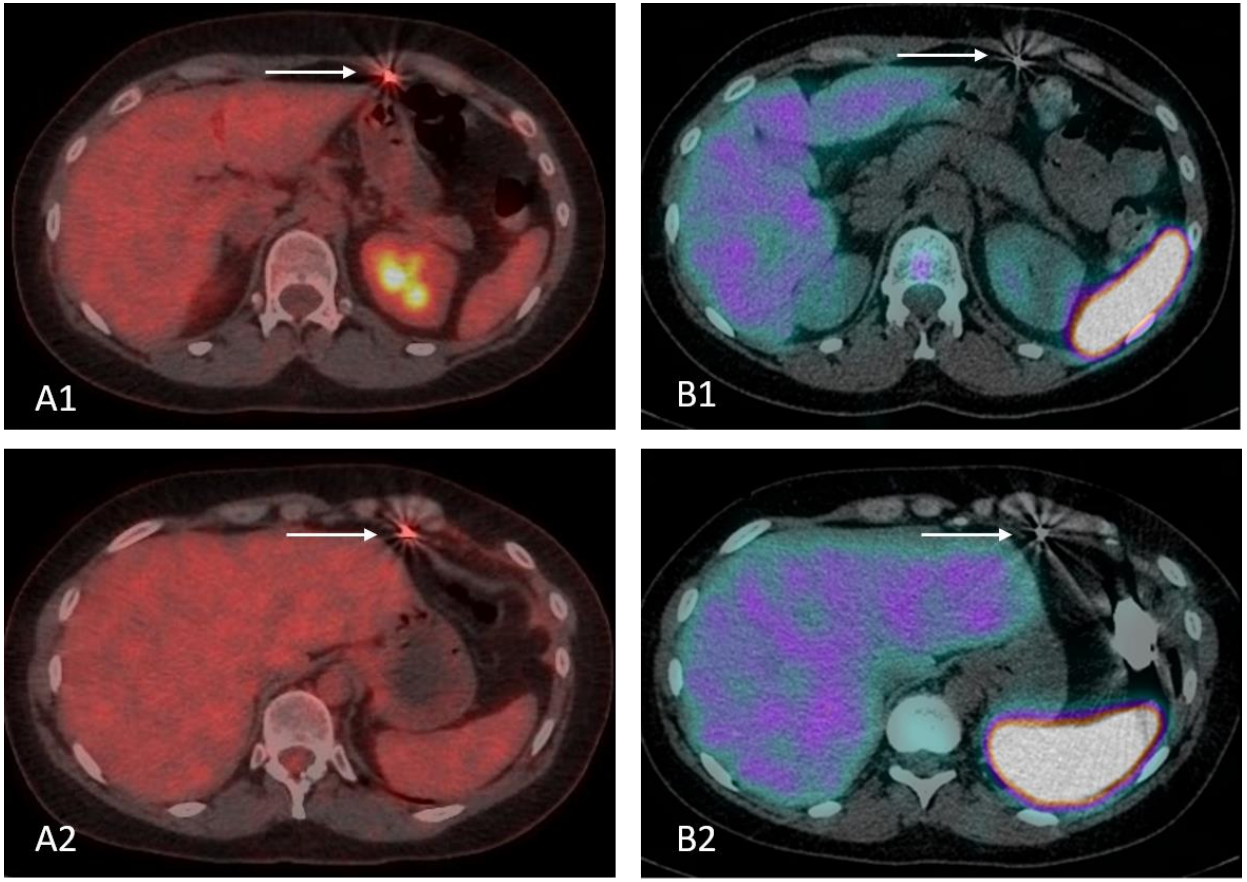


Figure 18. Discordance entre la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués (exemple n°2).

A1 et A2) TEP-TDM au ^{18}F-FDG retrouvant un hypermétabolisme linéaire le long de la driveline classé grade B, sans extension aux parties molles adjacentes (; flèches blanches sur les images fusionnées en vues axiales). Il n'est pas retrouvé de foyer hypermétabolique au contact de la partie cardiaque du Heartware®.
B1 et B2) Scintigraphie aux leucocytes marqués ne retrouvant pas de foyer pathologique au niveau de la driveline (flèches blanches, images fusionnées en vues axiales).
Cette patiente présentait une issue de pus au niveau de l'orifice cutané abdominal du DAVG (#patiente 15). L'analyse bactériologique du pus était positive à *Staphylococcus aureus.* Le patient a été classé dans le groupe infection spécifique au DAVG, la TEP-TDM a été considérée comme un vrai positif et la SLM comme un faux négatif. A noter que les examens ont été réalisés 60 jours après la mise en place de l'antibiothérapie et 5 mois après l'implantation du Heartware®.

IV. DISCUSSION

Le diagnostic d'infection liée au DAVG est parfois difficile à établir, et les techniques d'imagerie multimodalité ont permis une avancée majeure dans ce domaine. Compte tenu de l'importante morbi-mortalité qui en résulte, il est utile de cibler rapidement le bon examen afin d'éviter les résultats non-contributifs susceptibles de retarder la prise en charge. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur l'examen de médecine nucléaire à prioriser, ni sur les critères d'interprétation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG ou de la scintigraphie aux leucocytes marqués. La principale constatation de cette étude est que la TEP-TDM au ^{18}F-FDG présente une meilleure sensibilité que la scintigraphie aux leucocytes marqués pour détecter les infections de DAVG. Les échelles visuelle et semi-quantitative pour l'interprétation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG permettent d'obtenir de bonnes performances diagnostiques, sans supériorité statistiquement significative pour l'une ou l'autre méthode. Une analyse prenant en compte ces deux échelles permettrait d'optimiser l'interprétation.

1. TEP-TDM au ^{18}F-FDG

La TEP-TDM au ^{18}F-FDG possède plusieurs avantages : sa disponibilité, son protocole d'acquisition et sa bonne résolution spatiale. Elle permet de mettre en évidence les sites possibles d'infection du DAVG (poche/pompe/driveline) mais également de détecter d'éventuelles emboles septiques ou complications liées au DAVG. Salomaki *et al*. (97) ont montré que les performances de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG étaient meilleures pour la détection des endocardites infectieuses sur valves prothétiques que sur valves natives. Les valves prothétiques pourraient causer plus d'abcès que les valves natives et seraient plus facilement détectables en TEP en raison d'une accumulation plus importante de cellules inflammatoires.

Il n'existe pas de consensus sur les critères d'interprétation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG pour la détection des infections de DAVG. Jimenez-Ballve *et al*. (71) ont comparé différents critères d'interprétation dans les infections sur valves prothétiques et les dispositifs électroniques cardiaques implantables, et la meilleure méthode était l'analyse visuelle des images TEP avec et sans correction d'atténuation. Cette méthode était particulièrement utile pour l'évaluation

des artéfacts due à la présence de composants métalliques. L'analyse semi-quantitative permettait également d'obtenir une bonne précision diagnostique, avec un seuil de SUV max déterminé à 5,5 (contre 4,5 dans notre étude). Cependant, il est difficile d'établir un seuil fixe pour discriminer les foyers physiologiques des foyers pathologiques, car de multiples facteurs peuvent influencer la fixation du FDG. Ce manque de fiabilité est renforcé dans les cas d'utilisation de différentes caméras TEP.

Il a également été montré que l'utilisation du volume métabolique permettait d'obtenir d'excellentes performances diagnostiques dans la recherche d'infection de DAVG au niveau de la driveline (98), mais ce critère n'a pas été exploré dans notre étude.

Toutefois, la TEP-TDM au ^{18}F-FDG présente un certain nombre de limites notables. La plus importante est certainement son manque de spécificité puisque l'augmentation de la glycolyse aérobie peut être observée dans les cellules en contexte post-opératoire, inflammatoire, néoplasique, et dans les processus infectieux. En particulier, l'hypermétabolisme du FDG en rapport avec l'inflammation chronique induite par certains biomatériaux notamment le Dacron® constitue une potentielle source de résultats faux positifs.

De plus, une préparation optimale du patient par la réalisation du régime riche en lipides et pauvre en glucides est nécessaire. Cette préparation permet d'éviter de manquer des foyers pathologiques masqués par la fixation myocardique physiologique.

Lors d'une analyse de 61 TEP-TDM au ^{18}F-FDG pour suspicion d'infection de DAVG, Dell Aquila *et al*. (99) avaient constaté une nette infériorité des performances diagnostiques des échelles visuelle et semi-quantitative pour l'analyse de la portion cardiaque du DAVG que pour l'analyse de la driveline. Cette différence pourrait en effet être due à l'inflammation induite par les composants en Dacron® autour des canules, et également à la fixation myocardique physiologique de proximité pouvant gêner l'interprétation des foyers au contact de la pompe. Enfin, le délai de réalisation de la TEP-TDM par rapport à l'implantation du DAVG reste controversé à cause de l'hypermétabolisme inflammatoire post-opératoire visible dans les premiers mois suivant la chirurgie (85), entraînant une dégradation de sa spécificité. Ainsi, la scintigraphie aux leucocytes marqués pourrait être considérée comme une meilleure option

en contexte post-opératoire récent. Au vu de ces constatations, on peut proposer l'algorithme décisionnel suivant (figure 16) :

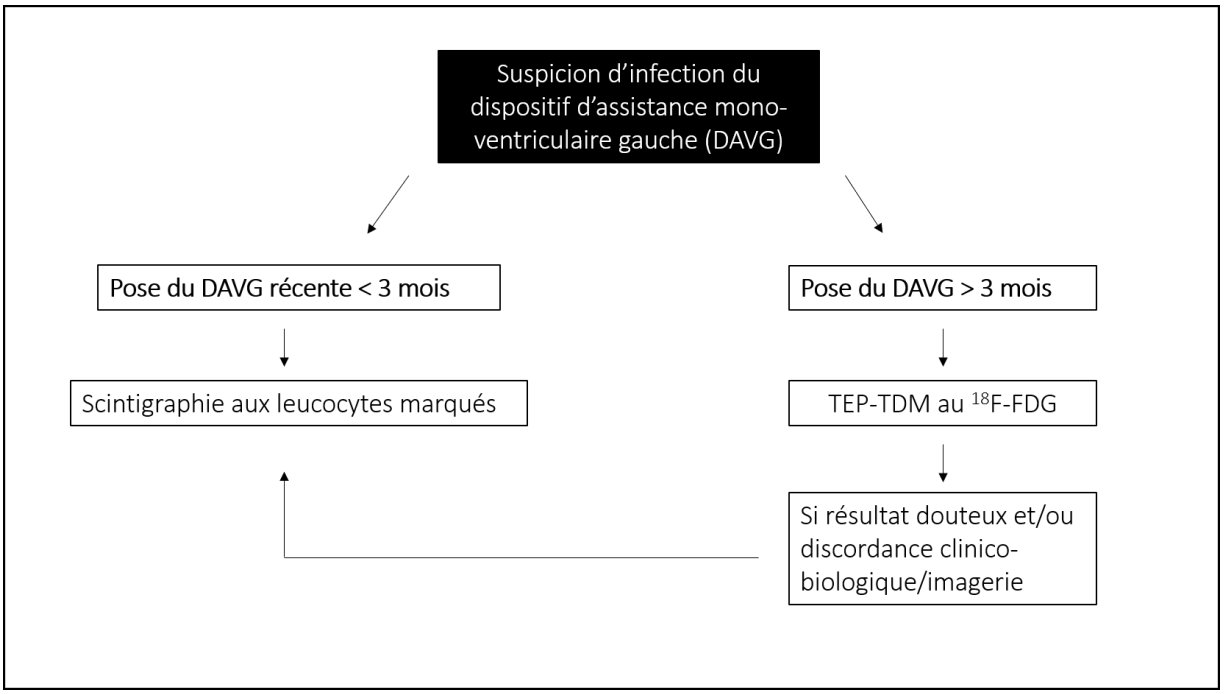


Figure 19. Proposition d'algorithme décisionnel concernant les examens de médecine nucléaire en cas de suspicion d'infection de DAVG.

Toutefois, il a été suggéré d'abaisser le délai TEP-TDM au ^{18}F-FDG par rapport à l'implantation du DAVG à 3 à 6 semaines puisque des vrais positifs de la TEP ont été rapportés à seulement 3 semaines de la chirurgie (100), mais cela reste à démontrer dans de plus grandes études.

Dans une méta-analyse, Juneau *et al.* (69) ont rapporté une sensibilité de 87 % et une spécificité de 94 % de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans le diagnostic des infections de dispositifs électroniques cardiaques implantables. Notre étude retrouvait une spécificité de 66,7 % mais ce résultat était dû à la faible proportion de patients classée dans le groupe contrôle (infection non liée au DAVG ; 3 patients/24), avec un résultat faux positif de la TEP, entraînant une faible spécificité, probablement non représentative de la réalité. Dans notre étude, la sensibilité de la TEP-TDM au^{18}F-FDG était de 95,2 %. La différence de sensibilité par rapport à la méta-analyse de Juneau pourrait être due à la différence de dispositifs intra-cardiaques (leur méta-

analyse regroupait 10 études sur les infections de dispositifs électroniques cardiaques implantables et 1 seule étude sur les infections de DAVG). Dell'Aquila *et al*. (101) ont analysé les résultats de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG chez 31 patients porteurs de DAVG avec suspicion d'infection, et ont retrouvé une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 %, ce qui se rapproche de nos résultats.

2. Scintigraphie aux leucocytes marqués

En ciblant les acteurs cellulaires direct impliqués dans les processus infectieux, la scintigraphie aux leucocytes marqués constitue une imagerie intéressante par sa spécificité. Cependant, elle présente certaines limites qui doivent être connues. Premièrement, le radiomarquage des leucocytes implique la manipulation directe de produits sanguins. Deuxièmement, les patients doivent venir sur deux jours consécutifs, et le signal détecté sur les images tardives à 24 heures post-injection est faible. La scintigraphie aux leucocytes marqués est également plus lente que la TEP-TDM au ^{18}F-FDG : son protocole d'acquisition requiert des images précoces à 30 minutes, puis 4-6 heures et 20-24 heures après l'injection du radiotraceur. Enfin, la résolution spatiale et la sensibilité intrinsèque sont moins bonnes avec les gamma-caméras qu'avec les caméras TEP (94). Il existe peu d'études évaluant les performances diagnostiques de la scintigraphie aux leucocytes marqués dans les infections de DAVG. Erba *et al.* (84) ont rapporté une sensibilité de 94 % et une spécificité de 100 % chez 63 patients chez qui on suspectait une infection relative aux dispositifs électroniques cardiaques implantables, tandis qu'une plus petite étude chez 13 patients porteurs de LVAD retrouvait une sensibilité et une spécificité de 100 % (85). Dans notre étude, la sensibilité de la SLM était de 71,4 % en raison d'un nombre important de faux-négatifs de la scintigraphie (n=7). Une explication possible à ce phénomène est l'initiation de l'antibiothérapie avant l'examen chez 5 de ces patients (durée moyenne d'antibiothérapie de 50 jours), tandis qu'aucune antibiothérapie n'avait été débutée avant la réalisation de la SLM dans l'étude d'Erba.

3. Cas discordants

Il y avait 7 résultats discordants entre la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués. Parmi eux, 6 patients présentaient une infection (4 infections spécifiques au DAVG et 2 infections relatives au DAVG), avec un résultat considéré comme vrai positif en TEP et faux négatif en SLM. La proportion de faux négatifs en scintigraphie aux leucocytes marqués était plus importante pour l'interprétation de la driveline (n=5) que pour la portion cardiaque du dispositif (n=1). Au total, la TEP-TDM au ^{18}F-FDG retrouvait plus de foyers hypermétaboliques au niveau de la driveline (n=20) que la SLM (n=12). Dans la majorité des cas de positivité de la TEP et de la SLM pour la driveline, le foyer pathologique était étendu aux parties molles adjacentes (correspondant à un grade C dans notre échelle d'interprétation visuelle). A l'inverse, un foyer hypermétabolique en FDG focal ou segmentaire sans extension aux partes molles adjacentes (grade B) était en général associé à un résultat négatif en SLM au niveau de la driveline. Cette différence pourrait être en partie expliquée par la résolution spatiale plus faible en SLM (10-15mm), puisque les foyers septiques au contact de la driveline sans extension aux parties molles sont petits, et de ce fait plus difficiles à visualiser. Compte tenu de la meilleure résolution spatiale de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG (4-5mm) par rapport à la SLM, la TEP pourrait être plus performante pour voir de foyers septiques de petite taille au contact du matériel.

Chez 5 patients sur les 7 cas discordants, les examens de médecine nucléaire étaient réalisés plusieurs jours voire plusieurs semaines après l'initiation des antibiotiques, lorsque l'accumulation accrue des leucocytes en phase aigüe est remplacée par une inflammation chronique faisant intervenir les lymphocytes et les cellules plasmatiques (102). Ce délai par rapport à l'initiation des antibiotiques pourrait avoir eu une incidence sur la sensibilité et la proportion de faux négatifs de la SLM. En revanche, la TEP-TDM au ^{18}F-FDG avait une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité compte tenu que l'hypermétabolisme du FDG peut être vu dans les processus infectieux et inflammatoires.

Un patient avait un résultat considéré comme faux positif en TEP et vrai négatif en SLM (#patient 23, cf tableau 6). Il présentait une infection respiratoire sévère avec sepsis à *Staphylococcus aureus* sans évidence clinique ou biologique d'une infection de son DAVG. Les examens de médecine nucléaire ont été réalisés 63 jours après l'implantation de son

HeartMate II®, sous antibiothérapie. La TEP retrouvait un hypermétabolisme au contact de la driveline, sans extension aux parties molles adjacentes. Compte tenu du court délai entre la chirurgie et la TEP (< 3 mois), l'hypermétabolisme pourrait avoir reflété une inflammation locale post-opératoire.

4. Limites

Les résultats de cette étude sont limités par son caractère rétrospectif. Ils s'appliquent à une population sélectionnée, puisqu'une infection (spécifique au DAVG / relative au DAVG / non liée au DAVG) était suspectée chez tous les patients inclus. Cette population reflétait néanmoins la pratique clinique courante. L'analyse des données était susceptible d'induire un biais d'information, en cas d'informations manquantes ou incomplètes.

De plus le faible nombre de patients inclus représente une limite notable, mais l'implantation des DAVG reste encore peu répandue en France et dans le monde. Il est à noter qu'à ce jour la plus grande étude évaluant la TEP-TDM au ^{18}F-FDG dans les infections de DAVG n'incluait que 31 patients (étude monocentrique à Munster, Allemagne)(101). L'expansion croissante des dispositifs d'assistance ventriculaire laisse penser que de plus larges études pourront être réalisées dans les prochaines années.

La faible proportion de patients classés dans le groupe « infection non liée au DAVG » (3 patients) par rapport aux groupes « infections liées au DAVG » et « infections relatives au DAVG » (21 patients) représente une limitation notable. En effet, le faible nombre de patients dans le groupe contrôle a eu un impact sur la comparaison des performances de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la SLM, et n'a pas permis d'obtenir de différence statistiquement significative pour la comparaison de la spécificité des deux examens.

La moitié des patients avaient reçu des antibiotiques avant la réalisation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la scintigraphie aux leucocytes marqués, ce qui est susceptible d'avoir affecté la sensibilité des deux examens, notamment lors d'antibiothérapie de longue durée. Dans notre étude, la durée moyenne d'antibiothérapie était de 34 jours. Un patient avait reçu des antibiotiques pendant 210 jours avant la réalisation de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG et de la SLM,

avec des résultats d'imagerie discordants (TEP + / SLM -). Cette antibiothérapie prolongée pourrait voir eu un impact sur la sensibilité de la SLM.

Enfin, la cohorte était hétérogène puisque les patients étaient porteurs de plusieurs types différents de DAVG (Heartware®, HeartMate II®, Jarvik 2000®), dont les caractéristiques techniques différentes pourraient avoir une influence sur l'évolution du processus infectieux. En particulier, la position abdominale de la driveline étant plus soumise à des micro-traumatismes répétés qu'en cas de positionnement rétro-auriculaire, les patients porteurs de Heartware® et HeartMate II® seraient plus à risques de développer une infection que ceux porteurs de Jarvik 2000®.

V. CONCLUSION

L'imagerie nucléaire s'avère être utile pour le diagnostic et la localisation des infections de DAVG, et devrait être intégrée dans les critères diagnostiques pour l'affirmation de l'infection. La TEP-TDM au ^{18}F-FDG et la scintigraphie aux leucocytes marqués présentent une précision diagnostique élevée dans les infections chez les patients porteurs de DAVG, avec une sensibilité significativement meilleure de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG.

Compte tenu de sa haute sensibilité et de son protocole d'acquisition plus simple, la TEP-TDM au ^{18}F-FDG pourrait être proposée comme examen de médecine nucléaire en première intention. Les échelles d'interprétation visuelle et semi-quantitative de la TEP-TDM au ^{18}F-FDG sont toutes les deux performantes et devraient être combinées pour une interprétation optimale.

La validité de cette stratégie d'imagerie dans les suspicions d'infection chez les patients porteurs de DAVG devra toutefois être confirmée dans une étude prospective incluant un plus grand nombre de patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2014/9-10/2014_9-10_3.html

2. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 15 nov 2001;345(20):1435-43.

3. Hannan MM, Husain S, Mattner F, Danziger-Isakov L, Drew RJ, Corey GR, et al. Working formulation for the standardization of definitions of infections in patients using ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. avr 2011;30(4):375-84.

4. Mieghem WV. La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque chronique. C R Olo G E. 2009;(2009):7.

5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.

6. Damy T. [Heart failure, progress and challenges]. Soins Rev Ref Infirm. nov 2017;62(820):20-1.

7. Logeart D, Isnard R, Resche-Rigon M, Seronde M-F, de Groote P, Jondeau G, et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study. Eur J Heart Fail. avr 2013;15(4):465-76.

8. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. Clin Cardiol. juin 1999;22(6):385-90.

9. Hunt SA, American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 20 sept 2005;46(6):e1-82.

10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. juin 2005;26(11):1115-40.

11. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for

Transplant. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2016;35(10):1158-69.

12. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 19 avr 2018]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/10-international/synthese.htm#t3

13. Westaby S. Cardiac transplantation and ventricular assist devices. Medicine (Baltimore). 1 sept 2010;38(9):490-5.

14. Franca EL, Iacona R, Ajello L, Sansone A, Caruso M, Assennato P. Heart Failure and Mechanical Circulatory Assist Devices. Glob J Health Sci. sept 2013;5(5):11-9.

15. Wilson SR, Givertz MM, Stewart GC, Mudge GH. Ventricular assist devices the challenges of outpatient management. J Am Coll Cardiol. 27 oct 2009;54(18):1647-59.

16. Maciver J, Rao V, Ross HJ. Quality of life for patients supported on a left ventricular assist device. Expert Rev Med Devices. mai 2011;8(3):325-37.

17. McKellar SH, Morris DS, Mauermann WJ, Park SJ, Zietlow SP. Evolution of general surgical problems in patients with left ventricular assist devices. Surgery. nov 2012;152(5):896-902.

18. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. N Engl J Med. 30 août 2007;357(9):885-96.

19. Takeda K, Takayama H, Kalesan B, Uriel N, Colombo PC, Jorde UP, et al. Outcome of cardiac transplantation in patients requiring prolonged continuous-flow left ventricular assist device support. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. janv 2015;34(1):89-99.

20. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. déc 2015;34(12):1495-504.

21. VENIARD V, Bordeaux C. Place de l'assistance cardiaque de longue durée dans l'insuffisance cardiaque. :15.

22. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. juill 2012;33(14):1787-847.

23. Roberts SM, Hovord DG, Kodavatiganti R, Sathishkumar S. Ventricular assist devices and non-cardiac surgery. BMC Anesthesiol [Internet]. 19 déc 2015 [cité 1 avr 2018];15. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684937/

24. Bonacchi M, Harmelin G, Bugetti M, Sani G. Mechanical Ventricular Assistance as Destination Therapy for End-Stage Heart Failure: Has it Become a First Line Therapy? Front Surg [Internet]. 3 août 2015 [cité 1 avr 2018];2. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4523055/

25. Jaganathan SK, Supriyanto E, Murugesan S, Balaji A, Asokan MK. Biomaterials in Cardiovascular Research: Applications and Clinical Implications. BioMed Res Int [Internet]. 2014 [cité 1 mai 2018];2014. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033350/

26. Carr CM, Jacob J, Park SJ, Karon BL, Williamson EE, Araoz PA. CT of Left Ventricular Assist Devices. RadioGraphics. mars 2010;30(2):429-44.

27. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2017;36(10):1080-6.

28. Lebeaux D, Ghigo J-M. Infections associées aux biofilms: Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? médecine/sciences. août 2012;28(8-9):727-39.

29. Toba FA, Akashi H, Arrecubieta C, Lowy FD. Role of biofilm in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis ventricular assist device driveline infections. J Thorac Cardiovasc Surg. mai 2011;141(5):1259-64.

30. Ghigo JM. Natural conjugative plasmids induce bacterial biofilm development. Nature. 26 juill 2001;412(6845):442-5.

31. de By TMMH, Mohacsi P, Gahl B, Zittermann A, Krabatsch T, Gustafsson F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS) of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): second report. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 29 sept 2017;

32. Leuck A-M. Left ventricular assist device driveline infections: recent advances and future goals. J Thorac Dis. déc 2015;7(12):2151-7.

33. Trachtenberg BH, Cordero-Reyes A, Elias B, Loebe M. A review of infections in patients with left ventricular assist devices: prevention, diagnosis and management. Methodist DeBakey Cardiovasc J. mars 2015;11(1):28-32.

34. Jennings DL, Chopra A, Chambers R, Morgan JA. Clinical outcomes associated with chronic antimicrobial suppression therapy in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. Artif Organs. oct 2014;38(10):875-9.

35. Koval CE, Thuita L, Moazami N, Blackstone E. Evolution and impact of drive-line infection in a large cohort of continuous-flow ventricular assist device recipients. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. nov 2014;33(11):1164-72.

36. Schulman AR, Martens TP, Russo MJ, Christos PJ, Gordon RJ, Lowy FD, et al. Effect of left ventricular assist device infection on post-transplant outcomes. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. mars 2009;28(3):237-42.

37. Maniar S, Kondareddy S, Topkara VK. Left ventricular assist device-related infections: past, present and future. Expert Rev Med Devices. sept 2011;8(5):627-34.

38. Peghin M, Maiani M, Castaldo N, Givone F, Righi E, Lechiancole A, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of MDR Pseudomonas aeruginosa left ventricular assist device infection as a bridge to heart transplant. Infection. avr 2018;46(2):263-5.

39. 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.

40. 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)]. G Ital Cardiol 2006. avr 2016;17(4):277-319.

41. 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. janv 2017;17(1):e1-14.

42. Haute Autorité de Santé - Imagerie métabolique [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2560347/fr/imagerie-metabolique

43. Ady J, Fong Y. Imaging for infection: from visualization of inflammation to visualization of microbes. Surg Infect. déc 2014;15(6):700-7.

44. Sollini M, Berchiolli R, Kirienko M, Rossi A, Glaudemans AWJM, Slart R, et al. PET/MRI in Infection and Inflammation. Semin Nucl Med. mai 2018;48(3):225-41.

45. Rennen HJ, Corstens FH, Oyen WJ, Boerman OC. New concepts in infection/inflammation imaging. Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR. juin 2001;45(2):167-73.

46. Malviya G, Galli F, Sonni I, Signore A. Imaging T-lymphocytes in inflammatory diseases: a nuclear medicine approach. Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of. sept 2014;58(3):237-57.

47. Themes UFO. 1: Introduction au système immunitaire: Nomenclature, caractéristiques générales et composants | Medicine Key [Internet]. [cité 18 juill 2018]. Disponible sur: https://clemedicine.com/1-introduction-au-systeme-immunitaire-nomenclature-caracteristiques-generales-et-composants/

48. Storek KM, Monack DM. Bacterial recognition pathways that lead to inflammasome activation. Immunol Rev. mai 2015;265(1):112-29.

49. Kominsky DJ, Campbell EL, Colgan SP. Metabolic shifts in immunity and inflammation. J Immunol Baltim Md 1950. 15 avr 2010;184(8):4062-8.

50. MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. Annu Rev Immunol. 2013;31:259-83.

51. Salmanoglu E, Kim S, Thakur ML. Currently Available Radiopharmaceuticals for Imaging Infection and the Holy Grail. Semin Nucl Med. mars 2018;48(2):86-99.

52. Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK, Bomanji J, Siraj Q, O'Shaughnessy E, et al. Comparison of 99mTc infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. Lancet Lond Engl. 27 janv 1996;347(8996):233-5.

53. Wu C, Li F, Niu G, Chen X. PET imaging of inflammation biomarkers. Theranostics. 2013;3(7):448-66.

54. Hyafil F, Rouzet F, Le Guludec D. Nuclear imaging for patients with a suspicion of infective endocarditis: Be part of the team! J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. févr 2017;24(1):207-11.

55. Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G, Gaillard J-F. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). Emc - Radiol. 1 févr 2004;1:2-35.

56. Brandon DC, Thomas AJ, Ravizzini GC. Introduction to Nuclear Medicine. In: Elsayes KM, Oldham SAA, éditeurs. Introduction to Diagnostic Radiology [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015 [cité 11 juin 2018]. Disponible sur: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1115257463

57. Buvat I. Quantification en tomographie d'émission. :68.

58. VUILLEZ JP. BIOLOGIE DU FDG ET DES AUTRES TRACEURS ÉMETTEURS DE POSITONS UTILISÉS EN CANCÉROLOGIE. 1998;23.

59. Izuishi K, Yamamoto Y, Mori H, Kameyama R, Fujihara S, Masaki T, et al. Molecular mechanisms of [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer. Oncol Rep. 1 févr 2014;31(2):701-6.

60. Harisankar CNB, Mittal BR, Agrawal KL, Abrar ML, Bhattacharya A. Utility of high fat and low carbohydrate diet in suppressing myocardial FDG uptake. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. oct 2011;18(5):926-36.

61. Persson E, Nordenström J, Nilsson-Ehle P, Hagenfeldt L, Wahren J. Plasma lipolytic activity and substrate oxidation after intravenous administration of heparin and a low molecular weight heparin fragment. Clin Physiol Oxf Engl. nov 1990;10(6):573-83.

62. Swart LE, Scholtens AM, Tanis W, Nieman K, Bogers AJJC, Verzijlbergen FJ, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography and computed tomography angiography in prosthetic heart valve endocarditis: from guidelines to clinical practice. Eur Heart J. 16 janv 2018;

63. Dorbala S, Di Carli MF, Delbeke D, Abbara S, DePuey EG, Dilsizian V, et al. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. août 2013;54(8):1485-507.

64. Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose ([18F]-FDG) en Oncologie. :27.

65. Tlili G, Picard F, Pinaquy J-B, Domingues-Dos-Santos P, Bordenave L. The usefulness of FDG PET/CT imaging in suspicion of LVAD infection. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. août 2014;21(4):845-8.

66. Kim J, Feller ED, Chen W, Dilsizian V. FDG PET/CT imaging for LVAD associated infections. JACC Cardiovasc Imaging. août 2014;7(8):839-42.

67. Chaput A, Ghazzar N, Slimani H, Bories MC, Bozetto J, David PM, et al. Intérêt de la TEP/TDM au 18FDG pour la détection des infections des dispositifs d'assistance ventriculaire gauche à flux continu (LVAD). Médecine Nucl. 1 mai 2018;42(3):157.

68. Fujino T, Higo T, Tanoue Y, Ide T. FDG-PET/CT for driveline infection in a patient with implantable left ventricular assist device. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. janv 2016;17(1):23.

69. Juneau D, Golfam M, Hazra S, Zuckier LS, Garas S, Redpath C, et al. Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging in the Diagnosis of Cardiac Implantable Electronic Device Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Imaging. avr 2017;10(4).

70. Bernhardt AM, Pamirsad MA, Brand C, Reichart D, Tienken M, Barten MJ, et al. The value of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography scans in patients with ventricular assist device specific infections†. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1 juin 2017;51(6):1072-7.

71. Jiménez-Ballvé A, Pérez-Castejón MJ, Delgado-Bolton RC, Sánchez-Enrique C, Vilacosta I, Vivas D, et al. Assessment of the diagnostic accuracy of18F-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.

72. Kanapinn P, Burchert W, Körperich H, Körfer J. 18 F-FDG PET/CT-imaging of left ventricular assist device infection: a retrospective quantitative intrapatient analysis. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 16 janv 2018;

73. Kim J, Feller ED, Chen W, Liang Y, Dilsizian V. FDG PET/CT for Early Detection and Localization of Left Ventricular Assist Device Infection: Impact on Patient Management and Outcome. JACC Cardiovasc Imaging. 9 mars 2018;

74. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW. Indium-111-labeled autologous leukocytes in man. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 1977;18(10):1014-21.

75. Peters AM. The utility of [99mTc]HMPAO-leukocytes for imaging infection. Semin Nucl Med. avr 1994;24(2):110-27.

76. Datz FL, Seabold JE, Brown ML, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, et al. Procedure guideline for technetium-99m-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. juin 1997;38(6):987-90.

77. Seabold JE, Forstrom LA, Schauwecker DS, Brown ML, Datz FL, McAfee JG, et al. Procedure guideline for indium-111-leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. juin 1997;38(6):997-1001.

78. Bertrand-Barat J. Incidence des radiotraceurs sur l'apoptose des polynucléaires. 1 janv 1998;22:35-40.

79. de Labriolle-Vaylet C, Colas-Linhart N, Sala-Trepat M, Petiet A, Voisin P, Bok B. Biological consequences of the heterogeneous irradiation of lymphocytes during technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime white blood cell labelling. Eur J Nucl Med. oct 1998;25(10):1423-8.

80. Ak I, Vardereli E, Durak B, Gülbaş Z, Basaran N, Stokkel MPM, et al. Labeling of mixed leukocytes with (99m)Tc-HMPAO causes severe chromosomal aberrations in lymphocytes. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. févr 2002;43(2):203-6.

81. Intérêt de la scintigraphie aux polynucléaires marqués dans le diagnostic des infections ostéo-articulaires. Résumé - PDF [Internet]. [cité 23 juin 2018]. Disponible sur: http://docplayer.fr/21724840-Interet-de-la-scintigraphie-aux-polynucleaires-marques-dans-le-diagnostic-des-infections-osteo-articulaires-resume.html

82. de Vries EFJ, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. avr 2010;37(4):842-8.

83. 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. 24 mai 2018;

84. Erba PA, Sollini M, Conti U, Bandera F, Tascini C, De Tommasi SM, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. JACC Cardiovasc Imaging. oct 2013;6(10):1075-86.

85. Litzler P-Y, Manrique A, Etienne M, Salles A, Edet-Sanson A, Vera P, et al. Leukocyte SPECT/CT for detecting infection of left-ventricular-assist devices: preliminary results. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. juill 2010;51(7):1044-8.

86. Keidar Z, Pirmisashvili N, Leiderman M, Nitecki S, Israel O. 18F-FDG uptake in noninfected prosthetic vascular grafts: incidence, patterns, and changes over time. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. mars 2014;55(3):392-5.

87. Scholtens AM, Budde RPJ, Lam MGEH, Verberne HJ. FDG PET/CT in prosthetic heart valve endocarditis: There is no need to wait. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. oct 2017;24(5):1540-1.

88. 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 Off Publ Soc Nucl Med. avr 2013;54(4):647-58.

89. Bujenovic S, Mannting F, Chakrabarti R, Ladnier D. Artifactual 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose localization surrounding metallic objects in a PET/CT scanner using CT-based attenuation correction. Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging. févr 2003;5(1):20-2.

90. Blodgett TM, Mehta AS, Mehta AS, Laymon CM, Carney J, Townsend DW. PET/CT Artifacts. Clin Imaging. 2011;35(1):49-63.

91. Mikail N, Benali K, Mahida B, Vigne J, Hyafil F, Rouzet F, et al. 18F-FDG-PET/CT Imaging to Diagnose Septic Emboli and Mycotic Aneurysms in Patients with Endocarditis and Cardiac Device Infections. Curr Cardiol Rep. 6 mars 2018;20(3):14.

92. Berliner N. 170 - Leukocytosis and Leukopenia. In: Goldman L, Schafer AI, éditeurs. Goldman's Cecil Medicine (Twenty-Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2012 [cité 1 avr 2018]. p. 1098-106. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437716047001706

93. Prutkin JM, Reynolds MR, Bao H, Curtis JP, Al-Khatib SM, Aggarwal S, et al. Rates of and factors associated with infection in 200 909 Medicare implantable cardioverter-defibrillator implants: results from the National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 23 sept 2014;130(13):1037-43.

94. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. déc 2014;55(12):1980-5.

95. Wang G, Zhao K, Liu Z, Dong M, Yang S. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis. Nucl Med Commun. déc 2011;32(12):1134-42.

96. Basu S, Kwee TC, Saboury B, Garino JP, Nelson CL, Zhuang H, et al. FDG PET for diagnosing infection in hip and knee prostheses: prospective study in 221 prostheses and subgroup comparison with combined (111)In-labeled leukocyte/(99m)Tc-sulfur colloid bone marrow imaging in 88 prostheses. Clin Nucl Med. juill 2014;39(7):609-15.

97. Salomäki SP, Saraste A, Kemppainen J, Bax JJ, Knuuti J, Nuutila P, et al. 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. févr 2017;24(1):195-206.

98. Avramovic N, Dell'Aquila AM, Weckesser M, Milankovic D, Vrachimis A, Sindermann JR, et al. Metabolic volume performs better than SUVmax in the detection of left ventricular assist device driveline infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging. oct 2017;44(11):1870-7.

99. Dell'Aquila AM, Avramovic N, Mastrobuoni S, Motekallemi A, Wisniewski K, Scherer M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for improving diagnosis of infection in patients on CF-LVAD: longing for more « insights ». Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 1 mai 2018;19(5):532-43.

100. Akin S, Muslem R, Constantinescu AA, Manintveld OC, Birim O, Brugts JJ, et al. 18F-FDG PET/CT in the Diagnosis and Management of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Infections: A Case Series and Review of the Literature. ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs 1992. avr 2018;64(2):e11-9.

101. Dell'Aquila AM, Mastrobuoni S, Alles S, Wenning C, Henryk W, Schneider SRB, et al. Contributory Role of Fluorine 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnosis and Clinical Management of Infections in Patients Supported With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device. Ann Thorac Surg. janv 2016;101(1):87-94; discussion 94.

102. Lauridsen TK, Iversen KK, Ihlemann N, Hasbak P, Loft A, Berthelsen AK, et al. Clinical utility of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography scan vs. 99mTc-HMPAO white blood cell single-photon emission computed tomography in extra-cardiac work-up of infective endocarditis. Int J Cardiovasc Imaging. mai 2017;33(5):751-60.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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 seront 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.