

Année 2022/2023

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État
par

Inès BOUFOULA

Née le 30/09/1995 à MEAUX (77)

TITRE

**Comparaison des critères de Duke, ESC 2015, ISCVI 2023 et ESC 2023
pour le diagnostic des endocardites sur TAVI**

Présentée et soutenue publiquement le **11/10/2023** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Gilbert HABIB, Cardiologie, Faculté de Médecine- Marseille

Docteur Adrien LEMAIGNEN, Maladies infectieuses, MCU-PH, Faculté de Médecine- Tours

Docteur Christophe SAINT ETIENNE, Cardiologie, PH, CHU-Tours

Docteur Carl SEMAAN, Cardiologie, PH, CHU-Tours

Directeur de thèse : Professeur Anne BERNARD, Cardiologie, Faculté de Médecine-Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements :

Aux membres du jury :

A Madame la Professeur Anne BERNARD, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ta pédagogie et ton investissement dans l'enseignement des internes en échographie et en simulation.

A Monsieur le Professeur Gilbert HABIB, pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger ce travail. Faire un inter-CHU dans votre service a été une chance pour moi. Je vous suis très reconnaissante pour vos conseils, votre disponibilité et votre expertise.

A Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour le semestre d'USCI, vos visites, vos conseils, vos enseignements et votre bienveillance. Je me réjouis d'intégrer prochainement votre équipe, merci pour votre confiance !

A Monsieur le Docteur Adrien LEMAIGNEN, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Monsieur le Docteur Christophe SAINT ETIENNE, pour avoir accepté de participer à mon jury. Ton expertise dans le domaine de la cardiologie interventionnelle est impressionnante, tu es un modèle pour nous.

A Monsieur le Docteur Carl SEMAAN, c'est un honneur pour moi de te compter dans mon jury. Tu fais partie des personnes les plus marquantes de mon internat. Je ne te remercierai jamais assez pour tes conseils, ta gentillesse, ta générosité et ton oreille attentive dans les moments difficiles. Ton investissement professionnel m'impressionne beaucoup, tu es un exemple aussi bien sur le plan professionnel que sur le plan humain. Bien plus qu'un chef ou un collègue, tu es devenu un ami. Mon coronaro-clubber préféré.

Aux médecins, cardiologues et non cardiologues du CHU de Tours :

Au Pr BABUTY : pour vos impressionnantes connaissances, votre amour de la transmission, votre humour et vos légendaires visites.

Aux autres cardiologues de l'équipe :

au Pr IVANES pour son calme, sa gentillesse et sa pédagogie.

au Pr FAUCHIER pour ses enseignements et sa rigueur.

au Dr CLERC pour son éternelle bonne humeur.

au Dr DION pour son humour, sa rigueur et ses « mais elle est très très moche cette coupe ».

au Dr PIERRE pour ses explications et sa patience.

A la team USCI :

A Walid un modèle de droiture, merci pour tout ce que tu nous transmets, merci de dire que « c'est super ce que tu fais » même si tu le dis à chaque personne que tu croises dans la journée.

A Jérémie, j'ai beaucoup appris à ton contact, merci de ta patience !

A Thibaut Genet, travailler avec toi a toujours été un plaisir. Merci pour ton savoir-faire, ta pédagogie, tes cours du lundi après-midi et tes visites toujours riches en enseignements.

Et bien sûr à **Maeva** : pour tes connaissances dans tant de domaines, ton savoir-faire et tes nombreuses qualités humaines. Merci de nous avoir accueillis tant de fois au QG. Merci pour ta rigueur aussi, vivre dans la peur de te décevoir et du choc gourraugénique nous pousse à donner le meilleur de nous. Merci de me montrer le chemin que ce soit en cardiologie, ou en randonnée dans le Massif central, parce qu'on n'est pas des chiffes molles ! Je suis très honorée de te compter parmi mes amies.

A Arnaud BISSON, pour tes enseignements, ta rigueur et ta bienveillance (peut-être un peu atténuée quand les programmeurs ne sont pas rangés).

A Alexandre BODIN: pour ta bonne humeur, ta franchise et ta pédagogie. Merci d'avoir rendu le semestre d'HC plus agréable par ta présence et ta disponibilité.

A Vincent AH FAT: pour ta disponibilité et tes visites en USC mais surtout pour ta sympathie, ta bienveillance et les pauses tisane/potins pendant les gardes.

A Nicolas CHANE SONE: pour ta motivation à toute épreuve, ta gentillesse, ton énergie débordante et ta passion communicative pour l'ETO.

A Arthur CHARBONNIER: pour m'avoir fait prendre 2kg pendant mon stage d'écho à coup de mascottes au chocolat et burgers. On réinstalle la tradition l'été prochain.

A Nicolas CLEMENTY : pour ton humour décapant et ta stigmatisation permanente. Merci pour tous les staffs ECG du jeudi matin, symbole de mon internat et de générations entières d'internes. Tu es irremplaçable. PS : très heureuse de t'avoir laminé au laser game, ça me tenait à cœur.

Au Docteur Emmanuelle MERCIER : pour ton humanité, ta bienveillance, et ton accompagnement dans ma découverte du monde de la réanimation. J'ai beaucoup appris à tes côtés, merci infiniment.

Au Docteur Denis GAROT : pour tes connaissances impressionnantes, ta pédagogie et cet humour corrosif. Merci pour tout ce que tu m'as appris.

Au Professeur MANCINI : pour son aide précieuse en statistiques dans ce travail et sa réactivité malgré les nombreuses demandes et les courts délais.

Aux cardiologues rencontrés dans mon tour de France de la cardiologie : Marseille, Orléans, Chartres, Paris...

Au docteur Mary PHILIP : je ne te remercierai jamais assez de ton aide pour ce travail. Ton parcours et ton investissement dans le service sont admirables. Je suis très impressionnée par les idées qui fusent dans ton esprit et qui laissent parfois planer un suspens insoutenable à la fin de tes phrases.

Au Pr AVIEIRINOS : pour vos riches enseignements en échographie mais aussi en histoire ou encore en littérature. Je ne manquerai pas d'aller écouter le cerf bramer dans votre belle région !

A Hanane : pour ta douceur, ta force tranquille et tout ce que tu m'as enseigné. Tu as été un modèle pour moi depuis les premiers jours de mon internat. J'ai la chance aujourd'hui de te compter parmi mes amies.

A Angela MALMARE et Sonia MEHLAL : quelle chance pour moi de vous avoir eues comme guides pendant toute ma première année d'internat à Orléans ! Merci pour votre gentillesse, votre patience et tout ce que vous m'avez enseigné. Merci Angela de m'avoir fait découvrir la région, je te souhaite tout le bonheur du monde avec ton beau petit Marius que j'ai hâte de rencontrer.

Au docteur Khaled RAMOUL : merci pour ta bienveillance et ta pédagogie, merci pour les pizzas en garde et pour les cours de rythme nocturnes au bloc avec Roxane et Charlène.

A l'équipe médicale de Chartres : Dr GORKA, Dr THUAIRE, Dr DUTOIU, Dr MESRAR. A mes cointrines de l'époque Helene, Inzouddine, Diane, Bachir, Hela, Yasmine...

Aux équipes paramédicales du CHU et d'ailleurs :

A l'équipe paramédicale d'Orléans, pour votre indulgence dans mes premiers pas d'interne, merci pour votre dynamisme, votre bonne humeur et pour toutes les soirées. On remet ça en novembre ! Mention spéciale à **Pauline et Marine**, merci de vous occuper des insectes au ski, on peut toujours compter sur vous ! A très vite pour de nouvelles aventures toujours plus rocambolesques...

A Marjorie, toujours un plaisir de te voir à Orléans ou lors de tes escapades tourangelles, hâte de retourner au resto libanais dont je n'arrive pas à retrouver le nom...

A la team du labo d'écho de la Timone : merci pour votre accueil chaleureux et votre sympathie. Merci de me donner les clefs pour comprendre vos expressions, peu cher !

A l'équipe du 5ème au CHU, merci de votre soutien et de votre bonne humeur malgré les dures et longues journées, ne changez pas. A notre équipe de super-secrétaires Marie Pierre, Roselyne et Valérie sur lesquelles on peut toujours compter et à l'incroyable team de brancardiers : Gérard, Kouros, Fred, Anissa et Paul.

A Alexandra et Céleste, meilleures ARC de tous les temps, toujours un plaisir de passer dans votre bureau dont on ne ressort jamais déçu.

A la team de réanimation médicale de Bretonneau en particulier à Guirec, Lucas, Adrien et Fred pour votre bonne humeur, votre indulgence et vos conseils avisés.

A l'équipe du labo d'écho du CHU : Marie Ange, Lucie, Séverine, Sonia, Dino qui nous manque, Julie et Elodie, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous, j'ai vraiment hâte de revenir. PS : ne sous estimez plus jamais mes performances en épreuve d'effort et par pitié mettez un rideau de douche.

A l'équipe d'USCI de jour : je pourrais tous vous citer tant j'ai pris plaisir à travailler avec chacun et chacune : IDE, AS, ASH, cadre. Dans ma grande bonté je vous pardonne les sévices de fin de semestre dernier sauf à Guillaume et Antoine, vous paierez un jour pour tout (ça tombe bien, j'ai 2 ans de plus pour mettre mes menaces à exécution).

Et de nuit, merci de rendre les gardes plus agréables ! Merci particulièrement à Laurence, Sandra, Margaux et Christelle, quel plaisir de travailler avec vous et quel plaisir surtout de faire des pauses tisane à des heures improbables et répétées de la nuit : moment privilégié de transmission...

A mes cointernes et amis :

A mon incroyable promo de cointernes tous devenus amis :

A Charlène, mon coup de cœur de l'internat, petite alsacienne au grand cœur. Merci pour ton soutien sans faille, ton humour, tes mimiques improbables et ta générosité. Merci pour tes expressions farfelues, ton utilisation parfois étrange de la langue française et ta danse des petits doigts. Merci pour les soirées gastronomiques à la découverte de chefs d'œuvre cinématographiques, pour tous les week-ends passés et ceux à venir. Je suis admirative de ta détermination à toute épreuve et te soutiendrai toujours dans tes projets. Merci de nous faire voyager un petit peu chaque jour avec tes « petits-pains », tes « vintes », ta Rivella® et tes « batônnets de Noël » un peu salés à mon goût.

A Marine alias MDB, merci pour tous les fous rires depuis les premiers jours d'internat à Orléans. Merci pour ta bonne humeur, ton rire communicatif et toutes ces réflexions improbables de lendemain de garde : de la mule à la capsulite des capsules... Quel plaisir d'avoir été ton binôme en USCI.

A Mathieu, pour ta simplicité, ton humilité et ta gentillesse. Pour tous les coups de rat aussi que je ne compte plus et qui m'ont quand même tous fait rire. Merci pour les parties de Taco-chat-bouc-cheese-pizza (même en l'écrivant j'ai du mal...). J'ai adoré travailler avec toi.

A Ivann, il aura fallu attendre tout l'internat pour enfin partager un semestre, et quel semestre ! Merci pour ta générosité, pour ta brève mais récurrente mauvaise humeur quand il s'agissait de nous attendre une minute trente pour aller déjeuner. Merci pour tous les fous rires, sauf pour la taille 2. J'espère avoir de nouveau l'occasion de travailler avec toi à l'avenir.

A mes brillants amis internistes, pneumologues, réanimateurs, hématologues **Maelenn, Pauline, Corentin, Benjamin et Elise** : merci d'avoir rendu le semestre de réa inoubliable, merci pour les noooooombreux cafés en SDS (on attend toujours Benji qui est en train de réviser ses dossiers). Merci à Maelenn alias la critique culinaire : tu es tout sauf réfractaire, à Corentin le joueur de foot et binôme de qualité supérieure, à Elise pour ses gâteaux incroyables et tous les fous-rires (palme d'or décernée au tracé de défibrillateur avec tata) et à Pauline notre maman à tous. Merci d'être toujours là.

A Elise Sancelme, anesthésiste et femme aux multiples facettes. J'admire ton parcours et la personne que tu es.

A Ahmad, partenaire de galère en HC et ami depuis. Merci pour ton énergie débordante, ton amitié sincère et ton humour. Je suis bien contente de pouvoir compter sur mon amie **Bérénice** pour te staffer au besoin.

A Yassine : pour ta loyauté, ta générosité et ton soutien. Merci pour ton aide précieuse dans ce travail et pour ne m'avoir jamais jugée malgré ma gestion chaotique de « l'internet ». Tu es un médecin et une personne formidable.

A Claire : pour ce grain de folie qui te rend à la fois unique et indispensable.

A Sami : pour ta simplicité, ta gentillesse et ton légendaire tir à l'aveugle.

A Lucile : pour ta force tranquille.

Aux plus vieux, déjà thésés :

A Amelie, pour son enseignement de l'empathie pendant le tour de minuit en garde. Hâte de venir te voir à Annecy.

A Roxane, pour ta force de caractère et de travail, ta gentillesse et ton humilité. Merci pour ton humour, ton entrain, tous tes précieux conseils et tes prestations musicales en salle de Holter. Tu es une femme complète et inspirante.

A Marie, pour ta bienveillance, ton empathie et ton humour. Je t'admire beaucoup pour ton sang-froid malgré ton éternelle poisse. Tu es un modèle. PS : j'adore ton vélo rétro.

A Thibaut, pour ta gentillesse, tous tes enseignements en garde et toutes les tisanes. Je suis ravie de partager mon premier semestre de DJ avec toi.

A Mickael, pour les horribles gardes de l'année dernière, et en particulier pour ton aide précieuse dans la gestion de mon hématome spontané. Merci pour ta bonne humeur communicative, RDV en novembre.

A Othmane, pour tes précieux conseils et ta bienveillance lors de mon tout premier semestre.

A Mathieu Nasarre, Jean-Baptiste et Antonin pour leur disponibilité et leurs conseils en garde ou en journée.

Aux plus jeunes : Pierre, Lisa, Louise, Kelio, Alexandre, Constance, à l'insupportable binôme : Paul et Younes.

A mes cointernes marseillaises **Clémence et Gabrielle** ; partenaires de galères du CDI.

Sans oublier tous les externes avec qui j'ai pu travailler, merci de nous faire rire, de rendre notre quotidien plus simple et merci pour votre curiosité au quotidien.

A mes amis les plus chers :

A Ines et Safiya : plus des sœurs que des amies, merci pour votre soutien sans faille dans les bons comme les mauvais moments, merci pour votre générosité, votre patience, vos valeurs et votre humour. Merci d'être venues me voir dans tous les bleds ou j'ai atterri, désolées de vous avoir traumatisées parfois (≠ drame du cerf). Merci pour les intenses moments de gêne sur terre ou en mer. Merci pour tous les week-ends, les voyages passés et ceux à venir. Partout, votre amitié est un repère.

A Imen : pour ta fraîcheur, ta simplicité et tes valeurs. Au plaisir de te recroiser en congrès sous une identité ou une autre...

A Mariam, Wassila et Michel, mes amis du tiers-monde depuis plus de dix ans : depuis nos échanges de livre enfants pour Wassila, depuis la seconde pour Mariam et depuis la bibliothèque pour Michel... Je suis fière du parcours de chacun et de pouvoir vous compter parmi mes amis. Merci pour votre humanité, votre gentillesse et votre soutien. Hâte de partager avec vous de nouveaux moments de vie.

A Ines AR : pour ta sincérité, ta détermination et ton humour. J'admire la volonté et la ténacité qui te caractérisent.

A Adrien : pour ta simplicité, tes valeurs, ton humilité et ton amitié sincère. Je suis très heureuse que tu aies trouvé ton équilibre en si bonne compagnie. A **Christina** également, je suis triste de ne pas vous voir ce soir mais ce n'est que partie remise.

A Solène : ma danseuse préférée, tu brilles à travers le monde et tu as eu raison de suivre tes rêves. Tu es un exemple de détermination.

A Fanny : pour ta gentillesse et ta force. Tu as tout ce qu'il faut pour surmonter tous les obstacles.

A Yasmine, Céline et Stefan : ma team de co-externes de gastro, aucun souvenir du stage mais des innombrables fou-rires et des Nagoya à s'en rendre malade oui... On remet ça vite.

A ceux qui comptent le plus, qu'on ne choisit pas mais que je ne changerai pour rien au monde :

A ma mère, incontestablement la femme la plus courageuse, la plus patiente et la plus forte qui soit. Merci pour tout ce que tu as toujours fait pour nous, merci de rendre le quotidien de chacun lumineux. Merci pour ton soutien depuis toujours, merci de supporter ma mauvaise humeur quand je suis stressée. Je te dois tout. J'espère pouvoir te rendre dans ma vie ne serait-ce qu'un dixième de ce que tu m'as donné.

A mon père, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir poussée à toujours donner le meilleur de moi-même. Pour ta bienveillance, tes sacrifices, les valeurs que vous m'avez inculqué dans le sport, le travail ou la vie. Pour m'avoir servi de modèle. Merci.

A Imad, qui a toujours été un modèle d'indépendance et sur qui on peut pourtant toujours compter.

A Sofiane, qui est la personne la plus généreuse que je connaisse. Je peux toujours compter sur toi.

A Hana, ma petite sœur et meilleure amie ; probablement la personne qui me connaît le mieux. Merci pour ta gentillesse et ta patience sans limite. Merci particulièrement d'avoir supporté ces derniers mois sans trop rechigner, d'avoir été mon Uber à Marseille et d'avoir toujours trouvé les meilleurs adoucissants. Je te revaudrai ça.

A Rayane, mon petit frère devenu plus grand que moi, le plus beau cadeau que mes parents m'aient fait. Je serai toujours fière de toi.

TABLE OF CONTENTS

<i>Résumé</i>	15
<i>Abstract</i>	17
<i>Abbreviations</i>	19
<i>Introduction</i>	20
<i>Methods</i>	22
POPULATION	22
PATIENTS CLASSIFICATION	22
MICROBIOLOGY.....	23
IMAGING.....	24
SURGERY	25
DEFINITION OF PRIMARY AND SECONDARY OBJECTIVES AND ENDPOINT	25
STATISTICAL ANALYSIS.....	27
<i>Results</i>	28
BASELINE CHARACTERISTICS	28
IMAGING FINDINGS	31
IE MANAGEMENT	32
INCIDENCE OF PRIMARY ENDPOINT	33
CRITERIA INFLUENCING THE CLASSIFICATION	34
MORTALITY AND FOLLOW UP	36
<i>Discussion</i>	37
<i>Conclusion</i>	42
<i>Supplementary data</i>	43
<i>References</i>	46
<i>Page de signatures</i>	49
<i>Dépôt de thèse</i>	50

RESUME

Comparaison des critères de Duke, ESC 2015, ISCVI 2023 et ESC 2023 pour le diagnostic des endocardites sur TAVI.

Contexte : L'endocardite infectieuse sur TAVI est une pathologie rare mais grave associée à un pronostic effroyable et dont le diagnostic constitue un véritable challenge. Les classifications ESC 2015, ISCVI 2023 et la récente classification ESC 2023 n'ont à ce jour pas été comparées à l'historique classification de Duke pour le diagnostic des endocardites sur TAVI.

Objectifs :

L'objectif de cette étude était de comparer la valeur diagnostique des critères de Duke, des critères ESC 2015, des critères ISCVI 2023 et des critères ESC 2023 pour le diagnostic des endocardites sur TAVI.

Les objectifs secondaires étaient i : de déterminer quels critères augmentaient la précision diagnostique de chaque classification, et ii : de rapporter la mortalité hospitalière et la mortalité à un an des patients avec endocardite sur TAVI.

Matériel et méthodes : De janvier 2015 à mai 2022, 92 patients ont été inclus rétrospectivement dans 2 centres français, incluant 82 endocardites certaines et 10 exclues d'après le consensus d'experts (Gold standard).

Résultats : La sensibilité diagnostique de la classification de Duke pour le diagnostic des endocardites sur TAVI était de 65% (IC 95% : 53 à 75%) et la spécificité était de 100% (IC 95% : 69 à 100%). Les critères ESC 2015 ont permis d'augmenter significativement la sensibilité de 65 à 73% (IC 95% : 62 à 82%) avec une faible diminution de spécificité de 100 à 90% (IC 95% : 55 à 100%). La classification ISCVI 2023 a permis une augmentation significative de la sensibilité diagnostique comparativement à la classification de Duke de 65% à 76% (IC 95% : 65 à 84%) avec une diminution de spécificité de 100 à 90% (IC 95% : 55 à 100%). Enfin, la classification ESC 2023 a permis une augmentation significative de la sensibilité diagnostique comparativement à la classification de Duke de 65% à 77% (IC 95% : 66 à 85%) avec une diminution de spécificité de 100 à 90% (IC 95% : 55 à 100%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les classifications ESC et ISCVI ni entre les classifications ESC 2015 et 2023. Le TEP-scanner au ¹⁸F-FDG a permis la reclassification correcte de 10 patients (11%) et le scanner cardiaque a permis de rectifier le diagnostic d'un patient (1%). L'ajout de la spondylodiscite comme critère mineur dans les récentes recommandations européennes ESC 2023, a permis de reclasser correctement un patient (1%).

La mortalité hospitalière était de 21% chez les patients avec endocardite certaine et de 10% en cas d'endocardite exclue ($p=0,68$). La mortalité à un an était de 38% chez les patients avec endocardite sur TAVI certaine.

Conclusion : L'imagerie multimodale (particulièrement grâce au TEP-scanner et au scanner cardiaque) est la pierre angulaire du diagnostic de l'endocardite sur TAVI. Cette approche explique la meilleure sensibilité diagnostique des classifications ESC 2015 et ISCVI 2023 pour le diagnostic des endocardites infectieuses sur TAVI.

Mots-clés : valve aortique percutanée (TAVI), endocardite infectieuse, imagerie nucléaire.

ABSTRACT

Comparison between Duke, ESC 2015, ISCVI 2023 and ESC 2023 criteria for the diagnosis of TAVR-related infective endocarditis.

Background: TAVR infectious endocarditis (IE) is a rare but severe disease associated with a poor prognosis. TAVR-IE diagnosis is challenging, and benefits of the ESC 2015 criteria, the new ISCVI 2023 criteria and the recently published ESC 2023 criteria have not been compared with the conventional Duke criteria.

Objectives: The primary objective was to compare the diagnostic value of Duke criteria, 2015 modified-ESC criteria, ISCVI 2023 and ESC 2023 criteria for the diagnosis of TAVR-IE. The secondary objectives were i: to determine which criteria increase the diagnostic accuracy of each classification, and ii: to assess in-hospital and 1-year mortality of TAVR-IE.

Methods: From January 2015 to May 2022, 92 patients with suspected TAVR-IE were retrospectively included in 2 French centers, including 82 definite and 10 rejected TAVR-IE, as defined by an expert Consensus.

Results: The Duke classification provided a sensitivity of 65% (95% IC: 53% to 75%) and a specificity of 100% (95% IC: 69% to 100%) for the diagnosis of TAVR-IE. The ESC 2015 classification increased the sensitivity of Duke criteria from 65% to 73% (95% IC: 62% to 82%) with a statistically significant difference ($p=0,016$) but decreased its specificity from 100% to 90% (95% IC: 55% to 100%). ISCVI 2023 increased the sensitivity of Duke criteria from 65% to 76% (95%IC: 65% to 84%; $p=0,004$) but decreased its specificity from 100% to 90% (95% IC: 55% to 100%). ESC 2023 increased the sensitivity of Duke criteria from 65% to 77% (95%IC: 66% to 85%) but decreased its specificity from 100% to 90% (95% IC: 55% to 100%). There was no significant difference between ESC 2015 and ISCVI criteria in terms of sensitivity nor specificity, neither between ESC 2015 and ESC 2023 criteria.

^{18}F -FDG-PET/CT resulted in a correct reclassification of 10 patients (11%) and cardiac-gated CT in 1 patient (1%). Adding spondylodiscitis as a minor criterion in ESC 2023 criteria resulted in a correct reclassification in 1 patient (1%). In-hospital mortality was 21% in definite IE group compared with 10% in rejected IE group ($p=0,68$). One-year mortality in definite TAVR-IE group was 38%.

Conclusion: A multimodality imaging approach (especially with the use of ^{18}F -FDG-PET/CT and cardiac-gated CT) is the cornerstone of TAVR-IE diagnosis and explains the greater sensitivity of ESC (2015 and 2023) and ISCVI criteria compared to Duke criteria.

Key words: transaortic valve replacement, infective endocarditis, nuclear imaging.

ABBREVIATIONS

BEV: balloon-expandable valve

BMI: Body Mass Index

CTA: computed tomography angiography

ESC: European Society of Cardiology

EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose

HACEK: *Haemophilus species*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*

IE : infective endocarditis

IFA: immunofluorescence assay

ISCVI: Society for Cardiovascular Infectious Diseases

MDCTA: multidetector computed tomography angiography

PCR: polymerase chain reaction

PET: Positron emission tomography

PVE: prosthetic heart valve endocarditis

SAVR: surgical aortic valve replacement

SUV: Standardized Uptake Value

TAVR: transaortic valve replacement

TEE Transesophageal echocardiography

TTE Transthoracic echocardiography

INTRODUCTION

Infectious endocarditis (IE) is an infectious disease of the endocardium (especially cardiac valves) associated with a very poor prognosis. Annual incidence reported is up to 10/100000 in general population and mortality is up to 30% at 30 days (1). Epidemiology has gradually changed with the increasing use of implantable cardiac devices and valvular prostheses; the latter being increasingly implanted by percutaneous access in an ageing population. In elderly people, aortic stenosis is the most common valvular lesion (2). Since it was developed by Pr. Alain Cribier's team in 2002 (Rouen, France), the transaortic valve replacement (TAVR) therapy has revolutionized the management of these patients with severe aortic stenosis who were not candidates for surgery or at high risk for per and post-operative complications(3). Despite numerous technical advances, one of the TAVR complication may be IE. Although IE is a rare complication of TAVR (4-10), it is associated with a very poor prognosis (4-8,10-14). In a recent meta-analysis, Del Val *et al* related an incidence of TAVR-related IE varying from 0,3 to 2,0 per 100 person-years (8), these rates being similar to surgical aortic valve replacement (SAVR)-related IE prevalence (14) (15).

TAVR-related IE (TAVR-IE) is therefore associated with very high mortality rates (16-64% in-hospital mortality, 27-75% 1-year mortality)(8). Poor prognosis can be partly explained by the fact that TAVR was initially only indicated in patients with high surgical risk. TAVR-IE is thus a serious disease in a vulnerable population with comorbid medical conditions. However, indications of TAVR have progressively been extended to a younger and lower-risk population (3), potentially modifying the epidemiology, prognosis and management of TAVR-IE. TAVR-IE is a challenging diagnosis as clinical presentation is frequently atypical, blood cultures being frequently negative and transesophageal echocardiography (TEE) being most of the time inconclusive (4). Indeed, Salaun *et al.* reported inconclusive echocardiographic findings in more than 40% of patients whereas leaflet thickening and increased residual transvalvular mean gradient were identified in 70% and 80% of definite TAVR-IE cases,

respectively (16). It contributes to explain the low accuracy of Duke criteria for TAVR-IE. Since 2015, ¹⁸F-FDG-PET/CT and cardiac-gated CTA have been added as major criteria in the ESC 2015 infectious endocarditis guidelines and several studies showed a significant improvement in the PVE diagnosis accuracy (8, 17-19). Cardiac-gated CTA is known for its accuracy for detection of perivalvular infection and ¹⁸F-FDG-PET/CT for bringing metabolic data and detecting extracardiac complications (18). Therefore, multimodality imaging approach appears to be the cornerstone of TAVR-IE.

Recently, new IE criteria have been published by the Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) including new microbiological diagnostic techniques, new imaging criteria and a new surgical criterion (intra-operative inspection) (20).

Finally, the European Society of Cardiology has recently published in late August 2023 a modified diagnostic classification (compared to ESC 2015) adding new minor criterion and some changes in major criteria (notably about imaging techniques).

To our knowledge, all these classifications had never been compared, especially in TAVR-IE.

The aim of this multicentric retrospective study was to compare the diagnostic value of Duke criteria, 2015-modified ESC criteria, ISCVID 2023 criteria and ESC 2023 for the diagnosis of TAVR-IE. The secondary objectives were to determine which criteria increased the diagnostic accuracy of each classification and to assess in-hospital and 1-year mortality of TAVR-IE.

METHODS

Population

From January 2015 to May 2022, all consecutive adults admitted in two French hospital centers (La Timone Academic Hospital of Marseille and Academic Hospital of Tours) for suspected TAVR-IE were retrospectively included. Data were collected using local computer patient record. We collected baseline data (sex, age, Body Mass Index, main comorbidities, and risk scores: EuroSCORE and Charlson comorbidity index), TAVR related data (date, indication, access, type of prosthesis, main complications, etc.), clinical, biological and microbiological data. Were also detailed echocardiographic, ¹⁸F-FDG-PET/CT and cardiac-gated CT data. VARC-2 definitions were used to relate outcomes (21). IE-related complications and morbidity under treatment and during follow-up (such as emboli, heart failure, in-hospital and one-year mortality) were collected.

Patients' classification

All patients were scored by using the 4 following classifications: Duke criteria, 2015 ESC criteria, ISCVI 2023 criteria and ESC 2023 criteria. The Gold Standard diagnosis (either rejected or definite TAVI-IE) was defined as an expert consensus of the Endocarditis Team established three months after admission, and based on data obtained during follow-up, including results of clinical, microbiological, and repeated imaging, visual and pathologic evaluation of explanted prostheses, and molecular biology techniques. The Endocarditis Team, as defined in the ESC Guidelines (22), includes in a Heart Valve Center specialists with direct involvement in IE diagnostic and therapeutic processes (involving at least a cardiologist, a cardiothoracic surgeon, an infectious disease specialist, and a cardiac radiologist and nuclear medicine physician).

Microbiology

Microbiological data were recorded including blood cultures, serological tests, explanted tissues cultures (when surgery was done) and molecular analysis. According to Duke and ESC 2015 criteria (4) (22), a major microbiological criterion is defined by:

- detection of typical microorganisms consistent with IE from two separate blood cultures (*Viridans streptococci*, *Streptococcus gallolyticus*, HACEK group, *Staphylococcus aureus* or community-acquired *Enterococci*)
- or micro-organisms consistent with IE from persistently positive blood cultures (≥ 2 positive blood cultures of blood samples drawn >12 h apart or all of 3 or a majority of ≥ 4 separate cultures of blood with first and last samples drawn ≥ 1 h apart)
- or single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or phase 1 IgG antibody titer $>1:800$.

A minor microbiological criterion is defined by positive blood culture that does not meet a major criterion.

The ISCVID 2023 criteria (20) removed requirements for timing and separate venipunctures for blood cultures and added typical pathogens:

- *S. lugdunensis*, *E. faecalis*, all *Streptococci* except *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, *Granulicatella spp*, *Abiotrophia spp* and *Gemella spp*.
- and organisms to be considered “typical” IE pathogens in the setting of intracardiac prosthetic material: *coagulase negative Staphylococci*, *Corynebacterium striatum*, *C. jeikeium*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cutibacterium acnes*, *nontuberculous mycobacteria*, and *Candida spp*.

Furthermore, this classification added new major criteria for fastidious pathogens:

- PCR or amplicon/metagenomic sequencing identifies *C. burnetii*, *Bartonella spp* or *T. whipplei* from blood or
- IFA $\geq 1:800$ for IgG antibodies identifies *B. henselae* or *B. quintana*.

Compared to Duke and ESC 2015 criteria, the ESC 2023 criteria added *Enterococcus faecalis* as a typical micro-organism.

Imaging

-Echocardiography: Transthoracic echocardiography (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE) whenever possible were performed in all included patient. In all classifications, a positive echocardiogram was defined by the presence of at least one of the following lesions characteristic of IE (according to ESC and AHA guidelines for IE (4) (23) (24): vegetation, abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula, valvular perforation or aneurysm, new partial dehiscence of prosthetic valve. In addition to these characteristic lesions, were appreciated TAVR leaflets thickening, left ventricular systolic and diastolic function, valvular function (including mean transvalvular gradient) and paravalvular aortic regurgitations.

-Cardiac-gated CT: Scans were performed either with retrospective ECG-gating or a dedicated CT acquisition protocol with ECG-gating tailored to the imaging of prosthetic heart valves to provide optimal image quality at minimal radiation exposure. Whenever possible, cardiac-gated CT was combined with a full body CT to detect possible embolic complications. A positive cardiac-gated CT was defined according to ESC 2015 guidelines by the presence of paravalvular lesions whereas ISCVI 2023 and ESC 2023 classifications extended the definition to the echocardiographic findings (such as valvular vegetation). Cardiac-gated CT counted as a major criterion in both classifications.

-18F-FDG PET/CT: Patients fasted for 12 hours before 18F-FDG PET/CT to limit physiological myocardial 18F-FDG uptake. PET Computed Tomography was performed on the latest generation equipment (General Electric) taking cardiac movements into account (ECG synchronization) and providing a 2 millimeters spatial resolution. Imaging began 60 minutes after 18F-FDG injection, in patients lying and resting, by a low dose CT to correct attenuation (120 kV, 80 mA), with no administration of iodinated contrast agents. Body PET acquisition

was then performed, from cranial vertex to mid-thigh, in a 3D-mode, for a period of 2 minutes by bed position. A valvular prosthesis uptake was defined as a major criterion according to ESC 2015 and ISCVI criteria when the TAVR was implanted for more than 3 months and corresponded to a minor criterion if the TAVR was implanted for less than 3 months according to ISCVI criteria. ESC 2023 criteria removed this distinction with a valvular uptake counting as a major criterion regardless of the delay to surgery.

The valvular uptake assessment was visual for all patients (described as intense, moderate, or weak) and quantitative with calculation of SUV max when this data was provided. A whole-body acquisition was performed to detect silent embolic events and septic metastases defined as extracardiac abnormal uptakes (minor criterion in both ESC and ISCVI criteria).

Surgery

In ISCVI 2023 criteria, a surgical criterion (intraoperative inspection) has been added as a major criterion in the absence of a major criterion by cardiac imaging or histopathology. Differences between each classification are summarized in [Table 1](#).

Definition of primary and secondary objectives and endpoints

The primary objective was to assess the diagnostic value of Duke criteria, ESC 2015 criteria, ISCVI 2023 criteria and ESC 2023 criteria in the diagnosis of TAVR-IE with sensitivity and specificity of each classification defined as primary endpoints. The secondary objectives were:

- to determine the criteria increasing the diagnostic accuracy of each classification, in other words which criteria enable reclassification of patients from “possible” to “definite” IE.
- to assess in-hospital and 1-year mortality of TAVR-IE.

Table 1: Differences between Duke criteria, ESC 2015 criteria, ESCV ID 2023 criteria, and ESC 2023 criteria.

	Duke (1995)	ESC 2015	ESCV ID 2023	ESC 2023
Major criteria: Microbiology	- Typical microorganisms consistent with IE (<i>Streptococcus viridans</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, <i>HACEC</i> group, <i>Staphylococcus aureus</i> community-acquired <i>Enterococcus</i> in the absence of a primary focus) from 2 separate BC - Microorganisms consistent with IE from persistently positive BC; at least 2 positive BC of blood samples drawn 12h apart or all of 3 or 4 separate BC (with first and last sample drawn at least 1h apart) - Simple positive BC for <i>Coxiella burnetii</i> or phase I IgG antibody titer > 1/800	No change	Blood cultures: - Remove requirements for timing and separate venipunctures for blood cultures - Definition of typical organisms: at least 1 typical pathogen from 2 separate blood cultures. For all organisms, <i>Staphylococcus aureus</i> community-acquired <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, <i>Gram-negative bacilli</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., and <i>Candida</i> spp. - Organisms to be considered "typical": IE pathogens in the setting of intra-cardiac prosthetic material; <i>coagulase negative staphylococci</i>, <i>Corynebacterium jeikeium</i>, <i>C. jeikeium</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Citrobacterium acnes</i>, <i>mycobacterium</i> <i>Candida</i> spp. Other microbiological tests: - Added new major criteria for fastidious pathogens: - PCR or amplicon metagenomic sequencing identifies <i>C. burnetii</i>, <i>Bartonella</i> spp., or <i>T. whipplei</i> from blood; or - IFA ≥ 1:800 for IgG antibodies identifying <i>Bartonella henselae</i> or <i>Bartonella quintana</i>	No change compared to ESC 2015 except that <i>Enterococcus faecalis</i> is added as a typical microorganism
Major criteria: Imaging	- Echocardiography positive for IE (vegetation; abscess; new partial dehiscence of prosthetic valve) - New valvular regurgitation (increase or change in preexisting murmur not sufficient)	- Echocardiogram positive for IE (vegetation; abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; valvular perforation or aneurysm; new partial dehiscence of prosthetic valve) - Abnormal echocardiogram and the site of prosthetic valve implantation detected by 18F FDG PET/CT (only if the prosthesis was implanted for > 3 months) or radiolabelled leukocytes SPECT/CT - Definite paravalvular lesions by cardiac CT	- Echocardiography: similar to earlier versions (cornerstone of imaging criterion) - Cardiac CT: added new major criterion (findings equivalent to echocardiography) 18F FDG PET/CT: added new major criterion (findings for native valve, cardiac device, or prosthetic valve > 3 months after cardiac surgery are equivalent to echocardiography)	Valvular, perivalvular, prosthetic and foreign material anatomic and metabolic lesions characteristic of IE detected by any of the following imaging techniques: - Echocardiography (TEE and TDE). - Cardiac CT. 18F FDG-PET/CT(A). - WBC SPECT/CT
Major criteria: Surgical			Evidence of IE documented by direct inspection during heart surgery in absence of Major Criteria by cardiac imaging or histopathology	
Minor criteria: Predisposition	- Predisposing heart condition - Injection drug use	No change	Added transthoracic valve implant/repair, endovascular CIED, and prior diagnosis of IE	Predisposing heart condition at high or intermediate risk of IE or FWDs
Minor Criteria: Fever	Temperature > 38°C	No change	No change	No change compared to ESC 2015
Minor criteria: Vascular phenomena	- Major arterial emboli - Septic pulmonary infarcts - Mycotic aneurysm - Intracranial hemorrhages - Conjunctival hemorrhages - Janeway lesions	No change except that it includes those detected by imaging only	No change except that it includes cerebral or splenic abscess	Added haematogenous osteoarticular septic complications (i.e. septic emboli)
Minor criteria: Immunologic phenomena	- Glomerulonephritis - Osteoarthralgia - Roth's spots - Rheumatoid factor	No change	Added definition for immune complex mediated glomerulonephritis	No change compared to ESC 2015
Minor criteria: Microbiology	Positive CBC but does not meet a major criterion or serological evidence of infection with organism consistent with IE	No change	Added PCR or amplicon metagenomic sequencing evidence of typical pathogen	- Positive blood culture but does not meet a major criterion - Serological evidence of infection with organism consistent with IE
Minor criteria: Imaging			Abnormal metabolic activity as detected by 18F FDG PET/CT within 3 months of implantation or prosthetic valve ascending aortic graft (with concomitant evidence of valve involvement), intracardiac devices or other prosthetic material	
Minor criteria: Physical examination			New auscultation of regurgitant murmur when echocardiography is unavailable	

Statistical analysis

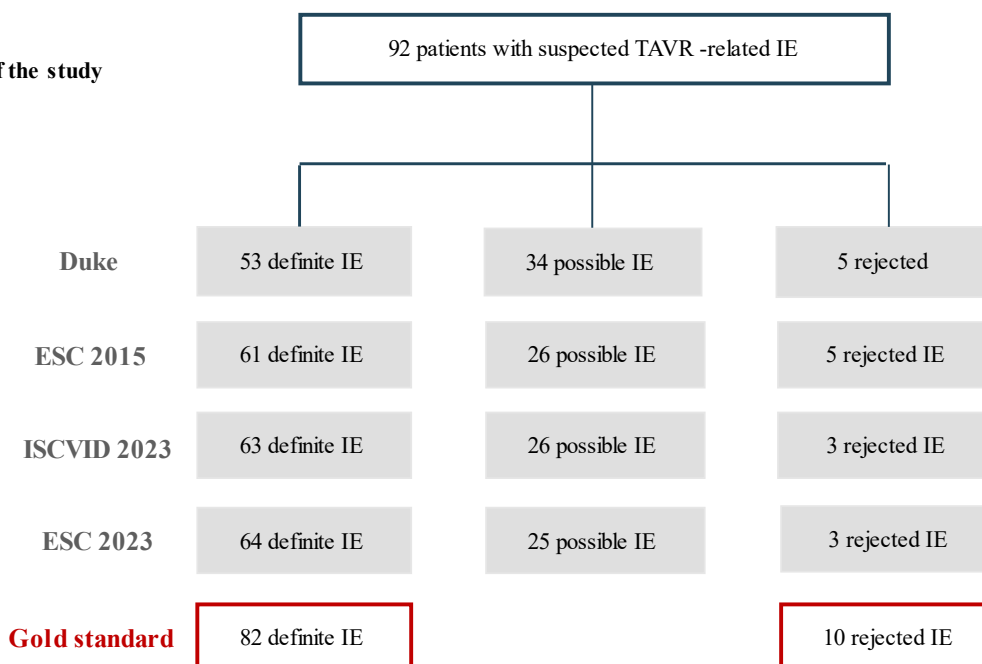
To describe the sample, we used mean $\pm$ standard deviation or median [range] for continuous variables and counts (%) for categorical ones. The association with final diagnosis of IE (or other binary variables) was tested using Mann-Whitney test for continuous variables and χ^2 or Fisher's exact test for categorical ones. The sensitivity, specificity and accuracy of the criteria evaluated, and their 95% confidence intervals were estimated using epiR package for R 4.3.1 software (The R Foundation for Statistical Computing Platform, Vienna, Austria). Mc Nemar test was used to compare different criteria. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and compared using log-rank test. For all two-sided analyses, a $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline characteristics

Among the 92 patients with suspected TAVR-IE, 82 had definite IE and 10 had rejected IE, as defined by an expert consensus of Endocarditis Team after 3-months follow-up as Gold Standard. Based on Duke criteria, 53/92 patients (58%) had the diagnosis of definite TAVR-IE, 61/92 patients (66%) according to ESC 2015 criteria, 63/92 patients (68%) following ISCVI classification and 64/92 patients (69%) according to ESC 2023 criteria. These data are summarized in the flowchart of the study ([Figure 1](#)).

Figure 1
Flowchart of the study



Baseline characteristics are reported in [Table 2](#). Median age was 80 (range: 65 to 97) years, and 68% were male. Thirty-seven per cent had a pacemaker, 9% had an history of valvular surgery and 10% had an history of IE. The median Charlson comorbidity index was 6 (range 3 to 13). Eighty-five per cent of patients had fever at hospital admission (88% in definite TAVR-IE group versus 60% in rejected TAVR-IE group, $p=0,042$). Twenty-eight per cent of patients had at least an embolism before antibiotic therapy (32% in definite TAVR-IE group versus 0% in

rejected TAVR-IE group, $p=0.029$), of which 11% were stroke. Blood cultures were negative in 10% of cases (5% in TAVR-IE group). The most frequent identified pathogens in definite IE group were *Enterococcus species* (35%), *Gastro-intestinal Streptococci* (18%), *Oral Streptococci* (13%) and *Coagulase negative Staphylococcus* (13%) as shown in [Figure 2](#). Most of the time, the source of bacteriemia was unidentified (57% of cases), a gastro-intestinal cause was identified in 22% of definite TAVR-IE patients as represented in [Figure 3 \(supplementary data\)](#). Of note, 54% of TAVR-IE were healthcare associated infections.

Figure 2
Characteristics : TAVR-IE microbiology

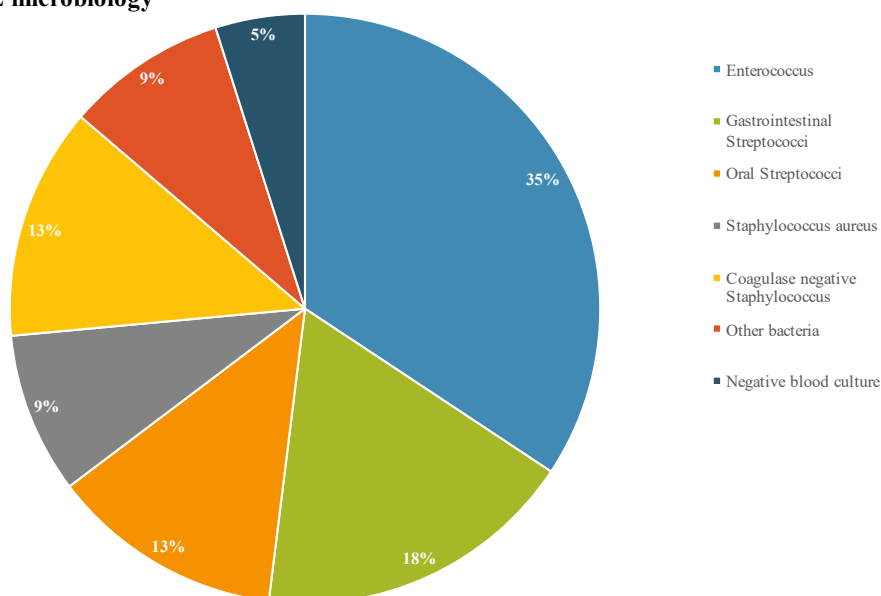


Table 2 Baseline characteristics

	All patients (N= 92)	Definite IE (N= 82)	Rejected IE (N= 10)	p value
Clinical data				
Age, years (min-max)	80 (65-97)	81 (65-97)	80 (76-83)	0,421
Male sex, n (%)	68 (74)	60 (73)	8 (80)	1
BMI, kg/m ² (min-max)	27 (15-47)	28 (19-47)	24 (15-34)	0,11
Diabete mellitus, n (%)	38 (41)	33 (40)	5 (50)	0,736
High blood pressure, n (%)	73 (79)	64 (78)	9 (90)	0,681
Smoking, n (%)	41 (45)	34 (41)	7 (70)	0,104
History of IE, n (%)	8 (9)	8 (10)	0 (0)	0,592
Coronary artery disease, n (%)	43 (47)	37 (45)	6 (60)	0,506
History of atrial fibrillation, n (%)	44 (48)	37 (45)	7 (70)	0,185
Pacemaker (ICD) , n (%)	34 (37)	30 (37)	4 (40)	1
Defibrillator (ICD) , n (%)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	1
History of valvular surgery, n (%)	7 (8)	6 (7)	1 (10)	0,566
History of stroke, n (%)	10 (11)	8 (10)	2 (20)	0,297
Chronic respiratory disease, n (%)	20 (22)	18 (22)	2 (20)	1
Chronic renal failure, n (%)	25 (27)	22 (27)	3 (30)	1
Hemodialysis, n (%)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	1
Cirrhosis, n (%)	5 (5)	5 (6)	0 (0)	1
History of organ transplantation, n (%)	2 (2)	1 (1)	1 (10)	0,207
History of cancer < 5 years, n (%)	7 (8)	5 (6)	2 (20)	0,166
EUROSCORE (min-max)	18 (5-73)	19 (5-73)	13 (5-27)	0,075
Charlson comorbidity index (min-max)	6 (3-13)	6 (3-13)	7 (4-13)	0,424
TAVR data				
TAVR indication: aortic stenosis, n (%)	84 (91)	75 (91)	9 (90)	0,617
TAVR indication: aortic insufficiency, n (%)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0,793
TAVR indication: structural aortic bioprosthesis degeneration, n (%)	7 (8)	6 (7)	1 (10)	0,566
Valve-in-valve TAVR, n (%)	8 (9)	7 (9)	1 (10)	0,617
Local anesthesia, n (%)	75 (90)	66 (90)	9 (90)	0,659
Femoral percutaneous access, n (%)	75 (90)	66 (90)	9 (90)	0,504
Balloon-expandable valve, n (%)	60 (74)	55 (78)	5 (50)	0,076
Major bleeding after TAVR, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (10)	0,111
Major vascular complication after TAVR, n (%)	6 (7)	5 (6)	1 (10)	0,517
Pacemaker following TAVR, n (%)	21 (23)	17 (21)	4 (40)	0,228
Clinical data				
Health care-associated infection, n (%)	50 (54)	44 (54)	6 (60)	0,486
Fever, n (%)	78 (85)	72 (88)	6 (60)	0,042
Heart failure, n (%)	34 (37)	30 (37)	4 (40)	0,544
Septic shock, n (%)	5 (5)	5 (6)	0 (0)	0,555
Embolism before antibiotic therapy, n (%)	26 (28)	26 (32)	0 (0)	0,029
Stroke, n (%)	10 (11)	10 (12)	0 (0)	0,594
Mycotic aneurysm, n (%)	5 (5)	5 (6)	0 (0)	0,555
Spondylodiscitis, n (%)	18 (20)	17 (21)	1 (10)	0,68
Biological data				
Leukocytes count, G/L (min-max)	10 (3-27)	10 (3-27)	10 (3-25)	0,572
CRP, mg/L (min-max)	107 (0-434)	115 (3-434)	40 (0-103)	0,001
Hemoglobin, g/dL (min-max)	11 (7-13)	10 (7-13)	12 (9-13)	0,002
Rheumatoid factor (min-max)	34 (0-250)	38 (0-250)	14 (0-55)	0,514
Microbiological data				
Enterococcus species, n (%)	30 (33)	29 (35)	1 (10)	0,158
Digestive Streptococci, n (%)	16 (17)	15 (18)	1 (10)	0,449
Oral Streptococci, n (%)	11 (12)	11 (13)	0 (0)	0,261
Staphylococcus aureus, n (%)	8 (9)	7 (9)	1 (10)	0,617
Coagulase negative Staphylococcus, n (%)	13 (14)	11 (13)	2 (20)	0,629
Other bacteria, n (%)	7 (8)	7 (9)	0 (0)	0,434
Negative blood cultures, n (%)	9 (10)	4 (5)	5 (50)	0,001
Echocardiographic findings				
Aortic vegetation, n (%)	38 (42)	38 (47)	0 (0)	0,004
Aortic periannular abscess, n (%)	15 (16)	15 (18)	0 (0)	0,205
Fistula, n (%)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0,791
Trans-valvular gradient, mmHg (min-max)	17 (4-44)	18 (4-44)	9 (5-13)	<0,001
Leaflet thickening, n (%)	24 (26)	23 (28)	1 (10)	0,281

Imaging findings

-Echocardiography: All patients underwent TTE and 89% (82/92) underwent TEE. In definite TAVR-IE group, 24% of TTE and 52% of TEE respectively were positive. A vegetation was found in 47% of definite TAVR-IE group, a peri-annular abscess was found in 18% of cases and a fistula in 2%. Neither pseudoaneurysm nor severe aortic regurgitation were described. The median transvalvular gradient in this group was 18 mmHg (range 4 to 44) versus 9 mmHg (range 5 to 13) in the rejected IE group, p value <0,001. A leaflet thickening was noticed in 28% of definite TAVR-IE group.

-Cardiac-gated CT: Among patients with definite TAVR-IE, 32 patients (39%) underwent cardiac-CT. Three CT (3/32=9%) showed a peri-annular complication, 10 CT showed a vegetation (10/32=31%) and one of them showed a fistula. Among the 2 patients (20%) who underwent a cardiac CT in rejected TAVR-IE group, one was positive for a differential diagnosis by showing a TAVR thrombosis.

-¹⁸F-FDG-PET/CT: ¹⁸F-FDG-PET/CT was performed in 69 patients of the cohort (75%): 68% among those with definite TAVR-IE (56 patients) and 70% in rejected TAVR-IE group (7 patients). Six PET/CT were uninterpretable, 5 because insufficient myocardial suppression (ketogenic diet not respected) and one related to artefacts induced by patient movement. Thirty per cent of PET were positive more than 3 months after TAVR in definite IE group (28 patients) and one was positive in rejected IE group (10%). Before 3 months, ¹⁸F-FDG-PET/CT was reported positive in 4 patients in TAVR-IE group (5%) and 1 patient in rejected TAVR-IE group (10%). Extracardiac PET/CT uptake was noticed in 9 patients (11%). Median delay between initiation of antibiotic therapy and ¹⁸F-FDG-PET/CT was 12 (range 1 to 56) days.

IE management (Table 3)

Following the decision of the Endocarditis team, among the 82 patients of definite TAVR-IE group, 14 were treated by prolonged antibiotic therapy (17%). This decision was justified by the occurrence of associated extracardiac localization such as spondylodiscitis, arthritis, etc. or the presence of an untreated infectious source of bacteriemia. Three patients benefited from percutaneous pacemaker explantation. Thirty-seven patients (45%) had a surgical indication whereas only 3 patients (4%) underwent surgery.

Table 3: Outcomes under treatment and follow-up

	All patients (N= 92)	Definite IE (N= 82)	Rejected IE (N= 10)	p value
Complications during hospitalisation				
Heart failure, n (%)	28 (30)	27 (33)	1 (10)	0,273
Septic shock, n (%)	10 (11)	10 (12)	0 (0)	0,594
Embolism under treatment, n (%)	8 (9)	8 (10)	0 (0)	0,592
Stroke under treatment, n (%)	6 (6)	6 (7)	0 (0)	0,491
Acute kidney injury, n (%)	38 (41)	36 (44)	2 (20)	0,187
New aortic periannular abscess, n (%)	5 (5)	5 (6)	0 (0)	0,551
Complete atrioventricular block, n (%)	5 (5)	5 (6)	0 (0)	0,555
IE management				
Indication for surgery, n (%)	37 (40)	37 (45)	0 (0)	0,289
Surgical valve reparation or replacement, n (%)	3 (3)	3 (4)	0 (0)	0,623
Percutaneous pacemaker explantation, n (%)	3 (3)	3 (4)	0 (0)	0,807
Prolonged antibiotic therapy, n (%)	14 (15)	14 (17)	0 (0)	0,350
Follow up				
Stroke during follow up , n (%)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0,771
In hospital mortality, n (%)	18 (20)	17 (21)	1 (10)	0,68
Rehospitalization for heart failure, n (%)	12 (13)	9 (11)	3 (30)	0,191
Rehospitalization for IE recurrence, n (%)	5 (5)	5 (6)	0 (0)	0,469
1-year mortality, n (%)	36 (39)	31 (38)	5 (50)	0,505
Average survival time, months (min- max)	15 (0-72)	15 (0-72)	17 (0-43)	0,568

Incidence of primary endpoint ([Figure 4a, Central illustration](#))

The Duke classification provided a sensitivity of 65% (95% IC: 53% to 75%) and a specificity of 100% (95% IC: 69% to 100%) for the diagnosis of TAVR-IE. The positive predictive value was 100% (95% IC: 93% to 100%) and the negative predictive value was 26% (95% IC: 13% to 42%). Finally, 68% of patients were correctly classified (IC 95%: 58% to 78%) using Duke criteria.

The ESC 2015 classification increased the sensitivity of Duke criteria from 65% to 73% (95% IC: 62% to 82%) with a statistically significant difference ($p=0,016$) but decreased its specificity from 100% to 90% (95% IC: 55% to 100%). The positive predictive value with ESC 2015 criteria was 98% (95% IC: 91 to 100%) and the negative predictive value was 29% (95% IC: 14 To 48%). Overall, 75% (95% IC: 65% to 83%) of patients were correctly classified using ESC 2015 criteria.

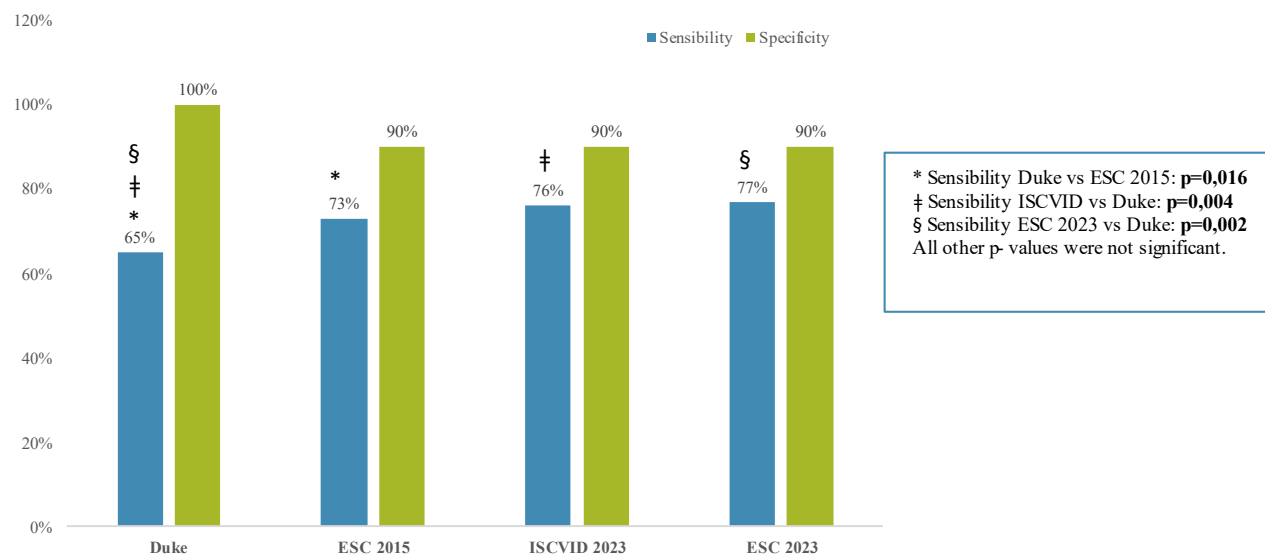
The ISCVI 2023 classification increased the sensitivity of Duke criteria from 65% to 76% (95%IC: 65% to 84%), $p=0,004$ and decreased its specificity from 100% to 90% (95% IC: 55% to 100%) with a positive predictive value of 98% (95% IC: 91% to 100%) and a negative predictive value of 31% (95%IC: 15% to 51%). Seventy-seven per cent of patients (95% IC: 67% to 85%) were correctly classified using ISCVI 2023 criteria.

At last, the ESC 2023 classification increased the sensitivity of Duke criteria from 65% to 77% (95%IC: 66% to 85%), $p=0,002$ and decreased its specificity from 100% to 90% (95% IC: 55% to 100%) with a positive predictive value of 98% (95% IC: 92% to 100%) and a negative predictive value of 32% (95%IC: 16% to 52%). Seventy-eight per cent of patients (95% IC: 68% to 86%) were correctly classified using ESC 2023 criteria.

There was nor significant difference between ESC 2015 and ISCVI criteria neither between ESC 2015 and ESC 2023 criteria.

Figure 4a

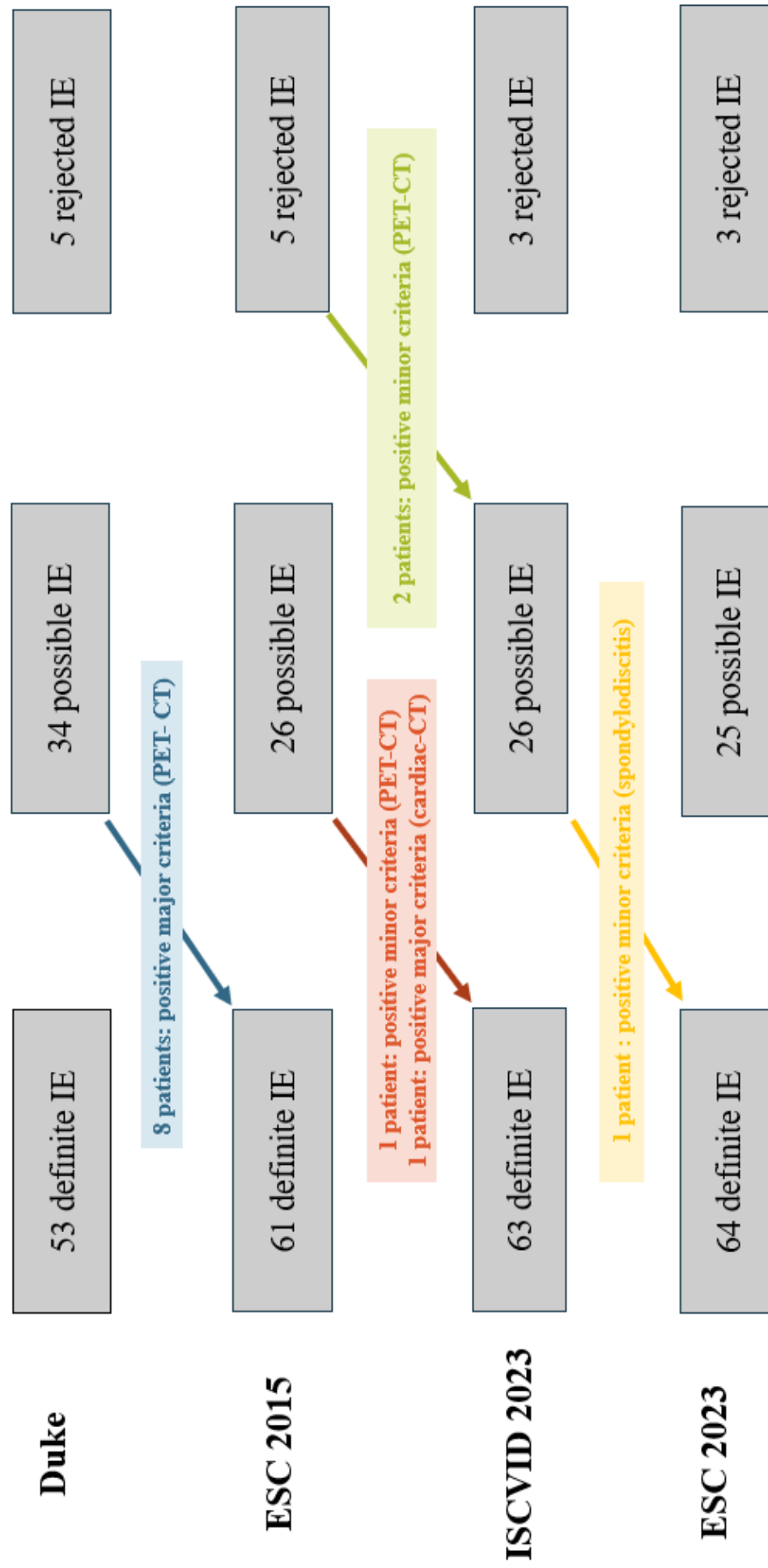
Central illustration : Comparison between Duke, ESC 2015, ISCVI and ESC 2023 criteria



Criteria influencing the classification

Overall, 13 patients (14%) were reclassified, as detailed in [Figure 4b](#). ^{18}F -FDG-PET/CT helped to reclassify 8 patients from the Duke possible TAVR-IE group to ESC 2015 definite TAVI-IE group by adding a major criterion. Among these 8 reclassified patients, one was a false positive and 7 were correctly reclassified. ^{18}F -FDG-PET/CT helped in the reclassification of 2 additional patients from ESC 2015-excluded IE group to ISCVI possible IE by adding a minor criterion. One of them was a false negative. Two patients were reclassified from ESC 2015 possible TAVR-IE to ISCVI definite TAVR-IE by adding a minor criterion with positive PET/CT <3 months for one and a major criterion with positive CT in the other (presence of a vegetation). Finally, the addition of spondylodiscitis as a minor criterion in ESC 2023 criteria resulted in a correct reclassification from ISCVI possible TAVR-IE to ESC 2023 definite TAVR-IE in one patient. To sum up, PET/CT resulted in a correct reclassification of 10 patients (11%) and cardiac-CT in 1 patient (1%). Further details are summarized in [Table 4a](#), [4b](#), [4c](#), [4d](#) in [Supplementary data](#).

Figure 4b: Central illustration: Detailed reclassification of patients



Mortality under treatment and follow up ([Table 3](#))

In-hospital mortality was 21% in definite IE group compared with 10% in rejected IE group ($p=0,68$). One-year mortality in definite TAVR-IE group was 38% ([Figure 5](#)) and average survival time was 15 months. Interestingly, one-year mortality in patients who received prolonged antibiotic therapy was 21% compared with 41% in patients classically treated ($p=0,109$) ([Figure 6](#)). Lost of follow-up patients are represented by censored data on curves.

Figure 5
Survival curve (definite TAVR-IE group)

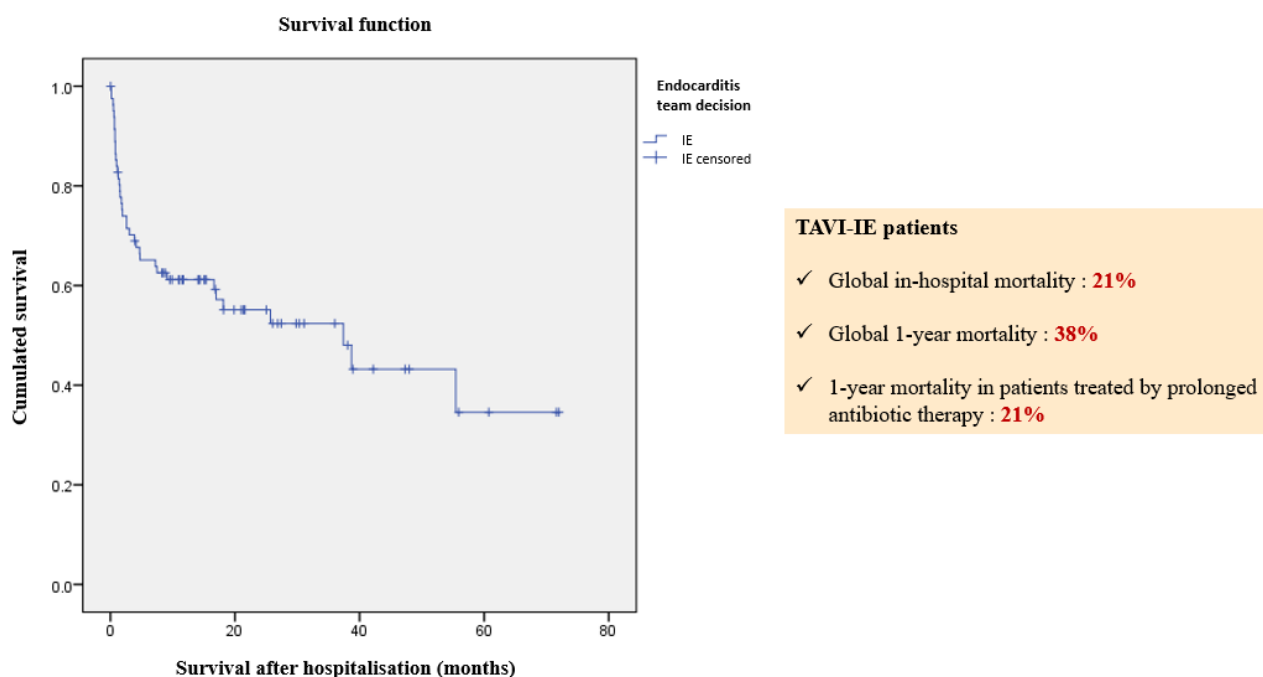
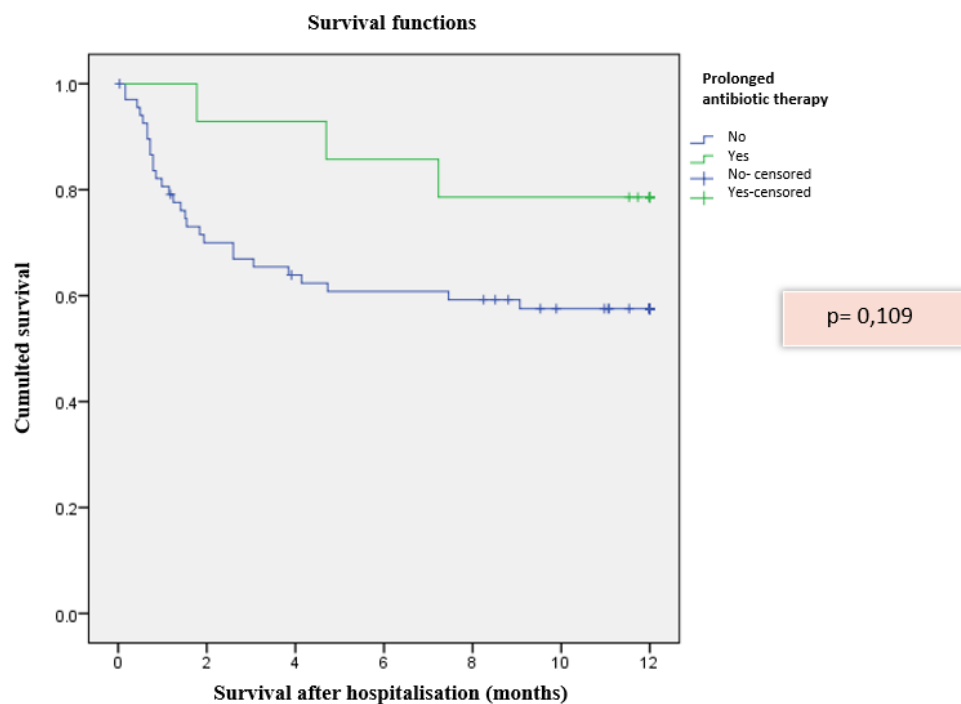


Figure 6

One year survival of patients who received prolonged antibiotic therapy > 6 weeks



DISCUSSION

Main results of our study are:

- ESC (both 2015 and 2023) and ISCVI criteria significantly increased Duke criteria sensitivity, without major decrease in specificity. No significant difference was found between ESC and ISCVI criteria.
- ^{18}F -FDG-PET/CT resulted in a correct reclassification of 10 patients (11%) and cardiac-CT in 1 patient (1%).
- A very poor prognosis of TAVR-IE with a 21% in-hospital mortality and 38% 1-year mortality.

1) Primary endpoint

Higher diagnostic accuracy of ESC 2015 criteria compared with Duke criteria for PVE in term of sensibility had already been proved in several studies (17) (25) (26). In one of the biggest PVE meta-analysis published, Mahmood *et al.* reported an improvement in IE diagnostic accuracy with a sensitivity of 80,5% and a specificity of 73,1% (26). However, TAVR patients are under-represented in PVE studies and scarce data available concern only small cohorts (27).

As reported in many studies, TAVR-IE represents a real diagnostic challenge. Indeed, echocardiographic findings usually reported in IE are less common in TAVR-IE (18) (19) (16). Similarly, in our study, only 24% of TTE and 52% of TEE respectively were positive. Those results can be explained by a particularly high incidence of perivalvular complications in PVE and especially TAVR-IE. As described by Panagides *et al.* in a large cohort of TAVR-IE (12), the rate of peri-annular abscess in our cohort was 18%. Moreover, the TAVR metallic structure and the frequent calcifications around the native valve may impair the visualization of small vegetations. Interestingly, leaflets thickening was described in 28% of patients with definite TAVR-IE. Del Val *et al.* reported even higher ratios with 70% of definite TAVR-IE cases having leaflet thickening (8). Moreover, a higher transvalvular gradient in definite TAVR-IE group compared with excluded TAVR-IE group was reported as described in several studies (8) (16). We may discuss adding these parameters to the diagnosis criteria for TAVR-IE.

Our study confirms the superiority of the ESC 2015 classification compared to Duke classification and also shows the superiority of ISCVI criteria and ESC 2023 criteria versus Duke criteria for the diagnosis of TAVR-IE. It is to our knowledge the first study assessing the diagnostic value of these new classifications (ISCVID 2023 and ESC 2023) in TAVR-IE. However, there was no statistically significant difference between ESC 2015, ESC 2023 and ISCVI criteria. This is probably related to the fact that the improvement in diagnostic acuity

is mainly due to PET/CT and cardiac-gated CT which were both already present in the ESC 2015 classification.

2) Secondary objective 1

In our study, improvement in diagnostic accuracy of both ESC and ISCVI criteria was mainly driven by the positivity of ^{18}F -FDG-PET/CT.

Although, ^{18}F -FDG-PET/CT appropriately impact diagnostic classification, there were both false negative and false positive cases. Moreover, 6 PET/CT were uninterpretable. In previous studies, false negative cases were linked to prior administration of antibiotic therapy and elevated blood glucose concentration. On the contrary, false positive were often the result of inadequate patient preparation or recent cardiac procedures (18). This last hypothesis is controversial. Indeed, if some studies showed a frequent uptake surrounding the noninfective surgical prosthetic annular rings, especially in the first three months after surgery (28) (29), a more recent study did not find same results on noninfected TAVR (30). There was only one early false positive case in our study. Thus, is PET/CT a key of TAVR-IE diagnostic including early TAVR-IE.

As our study was retrospective and followed “real-life” conditions, several patients had neither PET/CT nor cardiac-gated CT. In fact, the hemodynamic or cognitive conditions of these fragile patients did not always allow them to be transported.

Improvement in the sensitivity of ESC and ISCVI classifications would perhaps have been better with more cardiac-gated CT performed. Indeed, in several studies, cardiac CT proved its high diagnostic accuracy especially for the perivalvular lesions detection. In a systematic review, Gomes showed that if added to standard diagnostic work-up of suspected IE, an overall sensitivity of 100% and specificity of 83% for prosthetic valve endocarditis (18).

3) Secondary objective 2

As in all previous studies, in-hospital and one-year mortality were very high in our study. Moreover, despite formal surgical indication in almost half of the patients with definite TAVR-IE, only a few of them underwent surgery. These results are consistent with those found in different studies where surgery was performed in about 20% of cases (ranging from 3,8% to 31,3%) (10) (19) (22).

Two possible explanations for those finding are:

- on the one hand: the high surgical risk of TAVR patients, especially the first patients of the cohort before TAVR indication's extension to younger and healthier patients.
- on the other hand: potential surgical difficulties related to stent frame's removal, which is frequently adherent to the aorta.

Moreover, the role and place of cardiac surgery in TAVR-IE remains uncertain. Whereas AHA guidelines recommend surgery for all cases of PVE (23), the ESC 2015 and 2023 guidelines recommend surgery in same indications as native valve endocarditis (ie. heart failure, uncontrolled infection or in prevention of systemic embolism) (4) (22). However, recent ESC guidelines specify that the surgical decision in TAVR-IE should be individualized and discussed in Heart Team and that surgery may be recommended in case of local extension (in the absence of a prohibitive surgical risk).

In most previous studies, cardiac surgery was not associated with improved outcomes (8) (19). In a large retrospective cohort including 205 patients with TAVR-IE, Zakhour *et al.* failed to show a benefit of surgery in in-hospital death. Conversely, in a retrospective study about more than 2 000 patients with left-sided IE, Ragnarsson proved that surgery was associated with lower mortality irrespective of age (31). Similarly, surgery in TAVR-IE (with local extension) was associated to better outcomes in Panagides study (12).

However, we can expect a major change in the TAVR-IE epidemiology as the indications for TAVR expand (3), with patients potentially younger and at lower surgical risk more likely to

underwent surgery. Thus, more precise guidelines will be required to define the place of cardiac surgery in those patients.

Interestingly, in our study, outcomes seemed to be improved in TAVR-IE patients treated by prolonged antibiotic therapy. Indeed, we found a 21% versus 38% one-year mortality respectively in patients treated by prolonged antibiotic therapy compared to those treated conventionally, without reaching statistical significance. Considering benefit-risk balance, and especially risk of bacterial resistance emergence, further larger studies are needed to investigate this crucial point.

4) Study limitations

The major criticism of the present study is the choice of the gold standard which was the expert consensus at three months after IE hospitalization. Indeed, gold standard includes all clinical and paraclinical data which form the basis of Duke, ESC (2015 and 2023) and ISCVI criteria. Moreover, given the retrospective nature of the study, the expert reviewers were not blinded to the PET/CT.

Finally, the most formal criteria which is the histopathological assessment was obtained in a very small proportion of patients. However, such a gold standard has already been used in previous studies (17) (32) and no better alternative was available.

Another limitation is the inclusion of “old” cases when PET/CT and cardiac-gated CT were not systematically performed, and radiologists were less experienced. Indeed, assessment of PET/CT uptake was mainly visual in our study whereas several studies reported that the uptake distribution rather than the intensity only should be used as a diagnostic criterion of IE (18).

Furthermore, for our primary outcome, we combined possible and excluded endocarditis, which may have increased specificity. However, this is consistent with real-life practices.

CONCLUSION

ESC 2015, ESC 2023 and ISCVI criteria improved Duke criteria's sensibility for the diagnosis of TAVR-IE without significant decrease in specificity. Multimodality imaging is the cornerstone of TAVR-IE diagnosis, especially with the use of ^{18}F -FDG-PET/CT and cardiac-gated CT.

The exponential increase in the number of TAVR, with gradual expansion of indications, suggests that the incidence of TAVR-IE will rise, raising the diagnostic and therapeutic stakes even higher. Thus, PET/CT and cardiac-gated CT should probably be performed systematically in each TAVR-IE suspicion and patients be referred to expert centers with endocarditis teams.

SUPPLEMENTARY DATA

Figure 3
Characteristics: Source of bacteremia

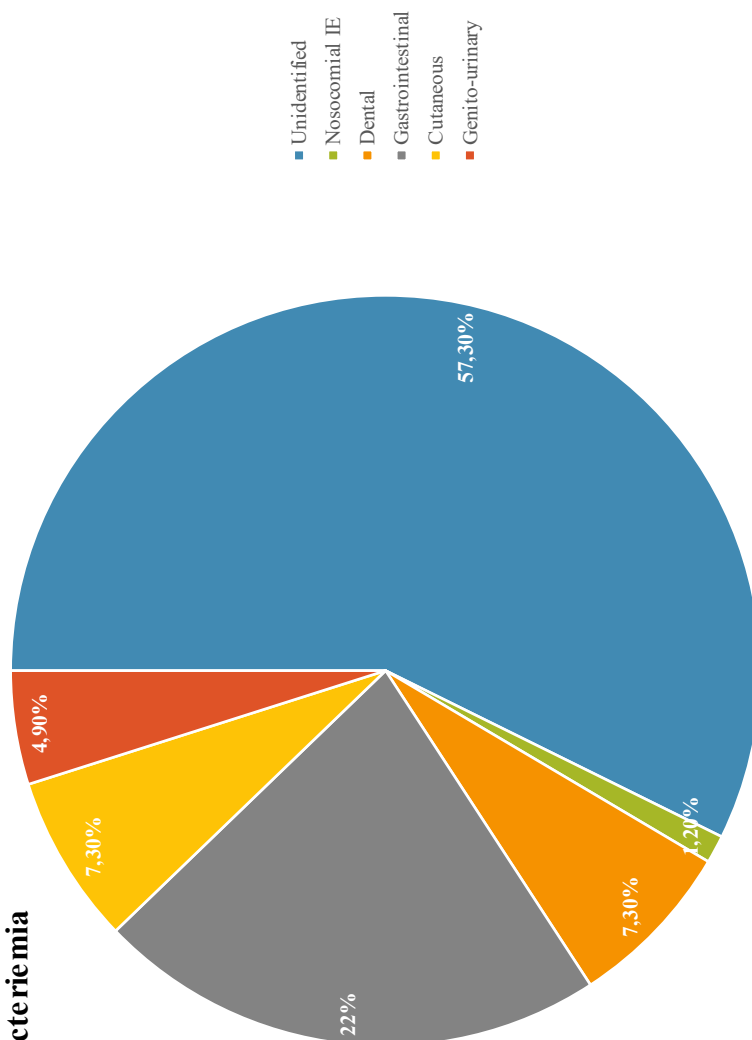


Table 4a: Duke classification				
	All patients	Definite IE	Rejected IE	p value
Major microbiological criteria	77 (84)	73 (89)	4 (40)	0,001
Major imaging criteria (TTE or TOE)	46 (50)	46 (57)	0 (0)	<0,001
Number of major criteria				
0	8 (9)	2 (2)	6 (60)	
1	45 (49)	41 (50)	4 (40)	
2	39 (42)	39 (48)	0 (0)	
Predisposition	92 (100)	82 (100)	10 (100)	
Fever	81 (88)	74 (90)	7 (70)	0,096
Vascular phenomena	33 (36)	33 (40)	0 (0)	0,012
Immunological phenomena	20 (22)	18 (22)	2 (20)	0,626
Minor microbiological criteria	5 (5)	4 (5)	1 (10)	0,445
Number of minor criteria				
1	4 (4)	2 (2)	2 (20)	
2	46 (50)	40 (49)	6 (60)	
3	34 (37)	32 (39)	2 (20)	
4	8 (9)	8 (10)	0 (0)	
Duke classification				
Definite endocarditis	53 (58)	53 (65)	0 (0)	
Possible endocarditis	34 (37)	28 (34)	6 (60)	
Rejected endocarditis	5 (5)	1 (1)	4 (40)	

Table 4b: ESC 2015 criteria				
	All patients	Definite IE	Rejected IE	p value
Major microbiological criteria	77 (84)	73 (89)	4 (40)	0,001
Major imaging criteria	56 (61)	55 (67)	1 (10)	0,001
* TTE/TOE	46 (50)	46 (57)	0 (0)	<0,001
* PET/CT	28 (44)	27 (47)	1 (17)	0,219
* Cardiac CT	6 (17)	6 (18)	0 (0)	0,682
Number of major criteria				
0	6 (6)	1 (1)	5 (50)	
1	38 (41)	33 (40)	5 (50)	
2	48 (52)	48 (58)	0 (0)	
Predisposition	92 (100)	82 (100)	10 (100)	
Fever	81 (88)	74 (90)	7 (70)	0,096
Vascular phenomena	33 (36)	33 (40)	0 (0)	0,012
Immunological phenomena	21 (23)	19 (23)	2 (20)	0,591
Minor microbiological criteria	5 (5)	4 (5)	1 (10)	0,445
Number of minor criteria				
1	3 (3)	1 (1)	2 (20)	
2	47 (51)	41 (50)	6 (60)	
3	33 (36)	31 (38)	2 (20)	
4	9 (10)	9 (11)	0 (0)	
ESC 2015 classification				
Definite endocarditis	61 (66)	60 (73)	1 (10)	
Possible endocarditis	26 (28)	21 (25)	5 (50)	
Rejected endocarditis	5 (5)	1 (1)	4 (40)	

Table 4c: ISCVI 2023 criteria				
	All patients	Definite IE	Rejected IE	p value
Major microbiological criteria	80 (87)	76 (93)	4 (40)	<0,001
Major imaging criteria	56 (61)	55 (67)	1 (10)	0,001
* TTE/TOE	46 (50)	46 (57)	0 (0)	<0,001
* PET/CT	28 (44)	27 (47)	1 (17)	0,267
* Cardiac CT	14 (39)	14 (41)	0 (0)	0,511
* Surgical criteria	4 (4)	4 (5)	0 (0)	
Number of major criteria				
0	6 (7)	1 (1)	5 (50)	
1	37 (41)	32 (40)	5 (50)	
2	48 (53)	48 (59)	0 (0)	
Predisposition	92 (100)	82 (100)	10 (100)	
Fever	81 (88)	74 (90)	7 (70)	0,096
Vascular phenomena	34 (37)	34 (42)	0 (0)	0,012
Immunological phenomena	20 (22)	18 (22)	2 (20)	0,626
Minor microbiological criteria	2 (2)	1 (1)	1 (10)	0,207
PET/CT positive < 3 months	5 (5)	4 (5)	1 (10)	0,833
Number of minor criteria				
1	3 (3)	1 (1)	2 (20)	
2	44 (48)	39 (48)	5 (50)	
3	35 (38)	32 (39)	3 (30)	
4	9 (10)	9 (11)	0 (0)	
ISCVI 2023 criteria				
Definite endocarditis	63 (68)	62 (76)	1 (10)	
Possible endocarditis	26 (28)	20 (24)	6 (60)	
Rejected endocarditis	3 (3)	0 (0)	3 (30)	

Table 4d: ESC 2023 criteria				
	All patients	Definite IE	Rejected IE	p value
Major microbiological criteria	77 (84)	73 (89)	4 (40)	0,001
Major imaging criteria	59 (64)	57 (69)	2 (20)	0,004
* TTE/TOE	46 (50)	46 (57)	0 (0)	<0,001
* PET/CT	33 (52)	31 (53)	4 (40)	0,667
* Cardiac CT	14 (39)	14 (41)	0 (0)	0,511
Number of major criteria				
0	5 (5)	1 (1)	4 (40)	
1	38 (41)	32 (39)	6 (60)	
2	49 (53)	49 (60)	0 (0)	
Predisposition	92 (100)	82 (100)	10 (100)	
Fever	81 (88)	74 (90)	7 (70)	0,096
Vascular phenomena	39 (42)	38 (46)	1 (10)	0,04
Immunological phenomena	21 (23)	19 (23)	2 (20)	0,591
Minor microbiological criteria	5 (5)	4 (5)	1 (10)	0,445
Number of minor criteria				
1	2 (2)	1 (1)	1 (10)	
2	45 (49)	38 (46)	7 (70)	
3	35 (38)	33 (40)	2 (20)	
4	10 (11)	10 (12)	0 (0)	
ESC 2015 classification				
Definite endocarditis	64 (70)	63 (77)	1 (10)	
Possible endocarditis	25 (27)	19 (23)	6 (60)	
Rejected endocarditis	3 (3)	0 (0)	3 (30)	

REFERENCES:

1. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med.* janv 2020;20(1):31-5.
2. Aronow WS. Valvular aortic stenosis in the elderly. *Cardiol Rev.* 2007;15(5):217-25.
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 28 avr 2016;374(17):1609-20.
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 21 nov 2015;36(44):3075-128.
5. Mentias A, Girotra S, Desai MY, Horwitz PA, Rossen JD, Saad M, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States. *JACC Cardiovasc Interv.* sept 2020;13(17):1973-82.
6. Regueiro A, Linke A, Latib A, Ihlemann N, Urena M, Walther T, et al. Association Between Transcatheter Aortic Valve Replacement and Subsequent Infective Endocarditis and In-Hospital Death. *JAMA.* 13 sept 2016;316(10):1083.
7. Bjursten H, Rasmussen M, Nozohoor S, Götberg M, Olaison L, Rück A, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: a nationwide study. *Eur Heart J.* 14 oct 2019;40(39):3263-9.
8. Del Val D, Panagides V, Mestres CA, Miró JM, Rodés-Cabau J. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* janv 2023;81(4):394-412.
9. Stortecky S, Heg D, Tueller D, Pilgrim T, Muller O, Noble S, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* juin 2020;75(24):3020-30.
10. Østergaard L, Lauridsen TK, Iversen K, Bundgaard H, Søndergaard L, Ihlemann N, et al. Infective endocarditis in patients who have undergone transcatheter aortic valve implantation: a review. *Clin Microbiol Infect.* août 2020;26(8):999-1007.
11. Infective endocarditis after TAVI: a meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(2):263.
12. Panagides V, Del Val D, Abdel-Wahab M, Mangner N, Durand E, Ihlemann N, et al. Perivalvular Extension of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Clin Infect Dis.* 10 sept 2022;75(4):638-46.
13. Panagides V, Abdel-Wahab M, Mangner N, Durand E, Ihlemann N, Urena M, et al. Very early infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol.* oct 2022;111(10):1087-97.

14. Panagides V, Cuervo G, Llopis J, Abdel-Wahab M, Mangner N, Habib G, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 8 août 2023;ciad464.
15. Fauchier L, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Bourguignon T, Etienne CS, et al. Incidence and outcomes of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. *Clin Microbiol Infect*. oct 2020;26(10):1368-74.
16. Salaun E, Sportouch L, Barral PA, Hubert S, Lavoute C, Casalta AC, et al. Diagnosis of Infective Endocarditis After TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. janv 2018;11(1):143-6.
17. Philip M, Tessonier L, Mancini J, Mainardi JL, Fernandez-Gerlinger MP, Lussato D, et al. Comparison Between ESC and Duke Criteria for the Diagnosis of Prosthetic Valve Infective Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. déc 2020;13(12):2605-15.
18. 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.
19. Zakhour J, Allaw F, Kalash S, Wehbe S, Kanj SS. Infective Endocarditis after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Challenges in the Diagnosis and Management. *Pathogens*. 5 févr 2023;12(2):255.
20. Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, Athan E, Bayer AS, Chamis AL, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis*. 4 mai 2023;ciad271.
21. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Thorac Surg*.
22. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 25 août 2023;ehad193.
23. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med*. mars 1994;96(3):200-9.
24. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 13 oct 2015;132(15):1435-86.
25. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J*. oct 2009;30(19):2369-413.

26. Anton-Vazquez V, Cannata A, Amin-Youssef G, Watson S, Fife A, Mulholland N, et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* juin 2022;111(6):673-9.
27. Mahmood M, Kendi AT, Ajmal S, Farid S, O'Horo JC, Chareonthaitawee P, et al. Meta-analysis of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of infective endocarditis. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* juin 2019;26(3):922-35.
28. Wahadat AR, Tanis W, Swart LE, Scholtens A, Krestin GP, van Mieghem NMDA, et al. Added value of 18F-FDG-PET/CT and cardiac CTA in suspected transcatheter aortic valve endocarditis. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(5):2072-82.
29. Wahadat AR, Tanis W, Scholtens AM, Bekker M, Graven LH, Swart LE, et al. Normal imaging findings after aortic valve implantation on 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 1 oct 2021;28(5):2258-68.
30. Mathieu C, Mikail N, Benali K, Iung B, Duval X, Nataf P, et al. Characterization of 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Prosthetic Heart Valves. *Circ Cardiovasc Imaging.* mars 2017;10(3):e005585.
31. Del Val D, Trottier M, Alperi A, Muntané-Carol G, Faroux L, Delarochellière R, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Uptake Pattern in Noninfected Transcatheter Aortic Valves. *Circ Cardiovasc Imaging.* nov 2020;13(11):e011749.
32. Ragnarsson S, Salto-Alejandre S, Ström A, Olaison L, Rasmussen M. Surgery Is Underused in Elderly Patients With Left-Sided Infective Endocarditis: A Nationwide Registry Study. *J Am Heart Assoc.* 5 oct 2021;10(19):e020221.
33. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation.* 22 sept 2015;132(12):1113-26.

PAGE DE SIGNATURES

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' and 'B' intertwined.

**Vu, le Directeur de Thèse
Pr Anne BERNARD**

**Vu, le Doyen de la Faculté de
Médecine de Tours,**

Inès BOUFOULA

50 pages – 7 tableaux – 7 figures

Résumé :

Contexte : L'endocardite infectieuse sur TAVI est une pathologie rare mais grave associée à un pronostic effrayable et dont le diagnostic constitue un véritable challenge. La classification ESC 2015 et les récentes classifications ISCVI 2023 et ESC 2023 n'ont à ce jour pas été comparées à l'historique classification de Duke pour le diagnostic des endocardites sur TAVI.

Objectifs : L'objectif de cette étude était de comparer la valeur diagnostique des critères de Duke, des critères ESC 2015, des critères ISCVI 2023 et des critères ESC 2023 pour le diagnostic des endocardites sur TAVI. Les objectifs secondaires étaient i : de déterminer quels critères augmentaient la précision diagnostique de chaque classification, et ii : de rapporter la mortalité hospitalière et la mortalité à un an des patients avec endocardite sur TAVI.

Matériel et méthodes : De janvier 2015 à mai 2022, 92 patients ont été inclus rétrospectivement dans 2 centres français, incluant 82 endocardites certaines et 10 exclues d'après le consensus d'experts.

Résultats : La sensibilité diagnostique de la classification de Duke pour le diagnostic des endocardites sur TAVI était de 65% (IC 95% : 53 à 75%) et la spécificité était de 100% (IC 95% : 69 à 100%). Les critères ESC 2015 ont permis d'augmenter significativement la sensibilité de 65 à 73% (IC 95% : 62 à 82%) avec une faible diminution de spécificité de 100 à 90% (IC 95% : 55 à 100%). La classification ISCVI 2023 a permis une augmentation significative de la sensibilité diagnostique comparativement à la classification de Duke de 65% à 76% (IC 95% : 65 à 84%) avec une diminution de spécificité de 100 à 90% (IC 95% : 55 à 100%). Enfin, la classification ESC 2023 a permis une augmentation significative de la sensibilité diagnostique comparativement à la classification de Duke de 65% à 77% (IC 95% : 66 à 85%) avec une diminution de spécificité de 100 à 90% (IC 95% : 55 à 100%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les classifications ESC et ISCVI ni entre les classifications ESC 2015 et 2023. Le TEP-scanner au ¹⁸F-FDG a permis la reclassification correcte de 10 patients (11%) et le scanner cardiaque a permis de rectifier le diagnostic d'un patient (1%). L'ajout de la spondylodiscite comme critère mineur dans les récentes recommandations européennes ESC 2023, a permis de reclasser correctement un patient (1%).

La mortalité hospitalière était de 21% chez les patients avec endocardite certaine et de 10% chez ceux avec endocardite exclue (p=0,68). La mortalité à un an était de 38% chez les patients avec endocardite sur TAVI certaine.

Conclusion : L'imagerie multimodale est la pierre angulaire du diagnostic de l'endocardite sur TAVI.

Mots-clés : valve aortique percutanée (TAVI), endocardite infectieuse, imagerie nucléaire.

Jury :

Président du Jury : Professeur Denis ANGOULVANT

Directeur de thèse : Professeur Anne BERNARD

Membres du Jury : Professeur Gilbert HABIB
Docteur Adrien LEMAIGNEN
Docteur Carl SEMAAN

Date de soutenance : 11 octobre 2023