



HAL
open science

Évaluation du pronostic fonctionnel après une endocardite infectieuse grave avec complications neurologiques : apport de l'imagerie

Yves-Olivier Guettard

► **To cite this version:**

Yves-Olivier Guettard. Évaluation du pronostic fonctionnel après une endocardite infectieuse grave avec complications neurologiques : apport de l'imagerie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02974449

HAL Id: dumas-02974449

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974449>

Submitted on 21 Oct 2020

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.

Année 2020

n° 3085

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1^{er} Octobre 2020, à Bordeaux

Par **Yves-Olivier GUETTARD**

né le 30 avril 1990 à Blois (41)

**EVALUATION DU PRONOSTIC FONCTIONNEL APRES UNE ENDOCARDITE
INFECTIEUSE GRAVE AVEC COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES : APPORT
DE L'IMAGERIE**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS

Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur Igor SIBON

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET	Président
Monsieur le Professeur Igor SIBON	Jury
Monsieur le Professeur Alexandre BOYER	Jury
Monsieur le Docteur Benjamin SEGUY	Jury
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A mon Directeur de thèse, le Professeur Thomas TOURDIAS,

Un immense merci pour ta bienveillance et ta patience durant la préparation de ce travail, ainsi que pour ton enseignement dont j'ai pu bénéficier lors de mon passage dans le service de neuroradiologie.

Au Président du jury, le Professeur Vincent DOUSSET,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse. Vous nous avez toujours rappelé l'importance du respect à porter au personnel hospitalier, qui est indispensable au fonctionnement d'un service. Je suis honoré d'intégrer votre service en novembre.

Au Professeur Alexandre BOYER,

Je vous remercie sincèrement de nous avoir proposé de travailler ce sujet de thèse, qui illustre l'importance de l'interaction entre nos disciplines. Merci également pour vos conseils à chaque étape de la réalisation de ce travail, en particulier dans l'interprétation des résultats cliniques.

Au Professeur Igor SIBON,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse, et pour le temps passé à la lecture et au jugement de ce travail. J'ai pu profiter de nombreuses reprises dans le service ou en garde de votre sens clinique, toujours éclairant quant au rôle de l'imagerie.

Au Docteur Benjamin SEGUY,

Je vous remercie d'être présent pour juger ce travail de thèse, et de nous faire profiter de votre expérience de cardiologue sur le sujet.

A celles et ceux qui ont participé à ce travail,

Au Docteur Alexandre GROS,

Un grand merci pour l'aide que tu m'as apportée depuis le début de ce travail sans jamais te décourager, de la traque des imageries manquantes à l'interprétation des résultats. A tes défaites en pala, on sait tous qui est le roi !

Au Docteur Xavier PILLOIS,

Je vous remercie pour la patience et l'intérêt que vous avez portés à ce travail, sans jamais compter votre temps. Merci également pour vos nombreuses explications concernant les statistiques.

Au Docteur Hikaru FUKUTOMI,

Merci beaucoup pour ton travail sur les localisations spatiales des AVC, qui n'aurait pas été possible sans tes connaissances et tes efforts.

Au Docteur Pierre-Antoine LINCK,

Un grand merci pour l'aide que tu m'as apportée pour la mise en place de l'analyse des imageries, et pour la disponibilité dont tu as fait preuve.

Aux nombreux radiologues et médecins qui ont participé à ma formation durant mon internat et qui continuent de partager leur savoir au quotidien, en particulier :

Aux professeurs J.F. CHATEIL, F. LAURENT, H. COCHET, M. MONTAUDON, pour avoir contribué à ma formation lorsque j'étais « jeune semestre » puis plus vieux.

Aux chefs de clinique, et assistant(e)s: Aux exceptionnels Antoine BIGOURDAN et Gaultier MARNAT qui m'ont fait découvrir et aimer la neuroradiologie, à Alice BENJAMIN et Fanny MENUT en imagerie pédiatrique, à Paul ETCHART (Hasparren !), à Hubert NIVET (I did it for you man!), à Paul SCHUSTER (pour ton optimisme !), et à Maxime CAZAYUS (dia !).

Au Docteur Pierre BESSOU, pour ton enseignement plein d'humour et pour les nombreuses lectures que tu m'as faites découvrir.

Aux PH: Nora, Cécile, Delphine et Amaury en imagerie digestive, Sandrine, Elise, Xavier, Patrice et Jérôme en neuroradiologie, à Marion la « maman » de la pédiatrie, à l'indispensable Mounir, et aux équipes de Bayonne, Pau et Rennes.

A l'équipe du CH d'Agen: à Matthieu FELDIS, John REFAIT, Louis PIN, Adrien RISPAL et à Alexandre BOISSON, à bientôt sur vos terres !

A l'équipe de Bergonié, en particulier aux Dr M. KIND, X. BUY, J. PALUSSIÈRE, V. CATENA et A. CROMBE, pour leur enseignement durant une période si particulière.

Aux manipulateurs radios et personnels paramédicaux, pour leur aide au quotidien.

A mes co-internes, avec lesquels j'ai passé six mois ou plus,

A Benjamin, pour ces nombreux semestres (quatre !) et bons moments passés ensemble.

A Jean D, Juju, Agnès, Sara, et Anne-Lise, c'était génial de partager ces semestres avec vous.

A Maxime, Pedro et Shafey, et à la bonne ambiance réunionnaise.

A mes cointernes de promo Godefroy, Arthur, Nicolas, Camille, Pierre, Romane, ... aux plus « vieux », Eva, Pierre-Jean, Cédric, François, Clémence, Christophe, Pierre-Antoine ... et aux plus « jeunes » Paul, Maximilien, et tous les autres.

A mes amis,

A ceux de toujours : Anthony, Foux, Tristan, Benoit, Axel, Ugo, Titou et Anouck et à la nostalgie des années lycée...

Aux amis de la fac : en particulier à JB, Clémence, Coline, Antoine, Harold, Julie, Chloé et à nos soirées à Plum'.

Aux rencontres de l'internat : en particulier à la « coloc » qui m'a accueilli à de nombreuses reprises : Dam, Clem, Bux, Harmo et Mottal. Et à Charles, Aude et Christophe.

Enfin à ma famille,

A mes parents et mes grands- parents, pour m'avoir soutenu durant toutes ces années.

A ma sœur, pour nos (nombreuses ?) disputes et notre complicité malgré tout.

A mes oncles et tantes, Tonton, Tante Frankie, Didier et Tanane, pour leur présence durant ces années.

A mes cousins, Guillaume, Marion, Aude et Luc, pour tous ces souvenirs partagés ensemble.

A Majo, Agnès, Béa, Arnaud, Julien et les petits Manon, Astrid et Hugues, pour tous ces moments passés ensemble.

A Alice, qui m'a accompagné dans les bons moments comme dans les périodes de doute.

... et à Wolfgang Amadeus M, Ludwig van B, Johann Sebastian B, Frédéric C, Claude D, Serguei R et les autres, qui ont rendu moins monotones les (longues) heures de relecture des imageries.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
A. INTRODUCTION	8
PARTIE 1 : RAPPELS SUR LES ENDOCARDITES INFECTIEUSES	
1- Définitions – Epidémiologie	9
2- Diagnostic	9
3- Complications	10
4- Principes généraux de prise en charge thérapeutique	11
5- Impact des complications neurologiques sur la prise en charge chirurgicale	13
6- Cas particulier des patients en soins intensifs	15
PARTIE 2 : IMAGERIE DES COMPLICATIONS ENCEPHALIQUES	
1- AVC ischémiques	16
2- Hémorragies intraparenchymateuses	17
3- Microsaignements	18
4- Anévrysmes intracrâniens infectieux	20
5- Hémorragies sous arachnoïdiennes	22
6- Hémosidérose corticale	22
7- Complications infectieuses	22
8- Au final, quelle imagerie réaliser ?	25
PARTIE 3 : IMPACT PRONOSTIQUE DES COMPLICATIONS ENCEPHALIQUES	
1- Facteurs de risque associés à la mortalité	27
2- Facteurs de risque associés au handicap	28
3- Paramètres d'imagerie conditionnant le pronostic fonctionnel	29

B. ETUDE MENEES

1- Cohorte ICE-COCA	34
2- Objectifs de l'étude	34
3- Article scientifique	36
4- Références	63

C. COMPLEMENT DE DISCUSSION

1- Limites de l'étude	67
2- Perspectives	72

D. BIBLIOGRAPHIE	74
-------------------------	----

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC	Apparent Diffusion Coefficient / Coefficient Apparent de Diffusion
AII	Anévrysme Intracrânien Infectieux
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CRP	C-Reactive Protein
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EI	Endocardite Infectieuse
ESC	European Society of Cardiology
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
GSW	Glasgow coma scale
HSA	Hémorragie Sous Arachnoïdienne
ICE-COCA	InfeCtious Endocarditis with Cerebral cOmplications : a Cohort from french reAnimations
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institute of Health Scoring System
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
S. Aureus	Staphylococcus Aureus
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
TDM	Tomodensitométrie
VLSM	Voxel-based Lesion-Symptom Mapping

A. INTRODUCTION

Les endocardites infectieuses sont une pathologie grave dont la prise en charge repose sur une coopération multidisciplinaire en centre de référence.

Les complications neurologiques représentent un défi particulier compte tenu de leur fréquence, de leur gravité, et de l'impact qu'elles ont sur la prise en charge.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à l'évaluation par l'imagerie de ces complications en les décrivant de façon détaillée et en recherchant une association entre un pattern d'imagerie et les conséquences fonctionnelles à long terme.

Dans la première partie de l'introduction nous présentons des rappels généraux concernant les endocardites infectieuses, et exposons en particulier les difficultés de prise en charge secondaires aux complications neurologiques.

Dans la deuxième partie nous discutons plus en détails les différentes complications neurologiques, et leur aspect en imagerie.

Dans la troisième partie de l'introduction, nous discutons l'impact pronostique des complications neurologiques, à la fois sur la mortalité et sur le handicap. Nous dressons un parallèle avec la littérature de l'AVC ischémique, pour lequel plusieurs paramètres d'imagerie ont une valeur pronostique à distance de l'événement.

Nous faisons l'hypothèse de travail que les complications neurologiques des endocardites infectieuses peuvent être décrites de manière précise par l'imagerie cérébrale, et que des marqueurs d'imagerie pourraient avoir une valeur prédictive pronostique sur le plan fonctionnel, et guider les prises en charge.

PARTIE 1 : RAPPELS SUR LES ENDOCARDITES INFECTIEUSES

1- Définitions – Epidémiologie

Les endocardites infectieuses (EI) sont définies comme une infection de l'endothélium cardiaque, pouvant survenir sur valve native ou sur prothèse valvulaire ¹.

Il s'agit d'une pathologie grave dont la mortalité reste élevée : malgré l'amélioration des prises en charge médico-chirurgicales et l'évolution des recommandations ces dernières années, la mortalité hospitalière à un mois est autour de 17 % et la mortalité à un an stagne entre 20 et 30% ^{2,3,4}.

Les EI sont des pathologies rares, dont l'incidence annuelle en France est estimée à 34 cas par million d'habitants dans une étude de 2012 ⁵. L'incidence tend à augmenter ces dernières années dans le monde occidental : entre 1998 et 2011, l'incidence des EI aux Etats-Unis est passée de 9,3 cas pour 100000 habitants à 15 cas pour 100000 habitants ⁶. Cette augmentation est liée à la fréquence croissante des infections associées aux soins, des endocardites sur prothèses valvulaires et sur matériel cardiaque implantable ^{7,8}.

2- Diagnostic

Le diagnostic d'EI repose actuellement sur les critères de Duke modifiés, nécessitant la mise en évidence d'un agent pathogène et d'une atteinte valvulaire ^{9,10}. L'EI est considérée comme certaine si : (i) deux critères majeurs sont réunis, (ii) un critère majeur et trois critères mineurs sont réunis, ou (iii) cinq critères mineurs sont réunis. Elle est considérée comme possible si trois ou quatre critères mineurs sont réunis, ou si un critère majeur avec moins de trois critères mineurs sont réunis.

Les deux critères majeurs sont :

- des hémocultures positives : deux hémocultures positives à un pathogène typique, ou des hémocultures positives au même pathogène à plusieurs reprises, ou une hémoculture positive à *Coxiella Burnetii*.
- la mise en évidence d'une atteinte valvulaire (le plus souvent en échocardiographie)

Les cinq critères mineurs sont :

- une prédisposition : cardiopathie, toxicomanie
- une fièvre > 38°C
- des phénomènes vasculaires : dont les embolies périphériques

- des phénomènes immunologiques : dont les nodosités d'Osler
- des hémocultures positives ne remplissant pas les critères majeurs : une seule hémoculture positive par exemple.

A noter que la mise en évidence d'un pathogène sur une culture de valve au décours d'une chirurgie cardiaque suffit également à faire le diagnostic.

3- Complications

Les complications des EI sont fréquentes et souvent graves : on distingue les complications cardiaques des complications extra-cardiaques.

a. Complications cardiaques

Elles sont principalement responsables de la mortalité de la maladie à la phase aigüe: insuffisance cardiaque réfractaire, destruction valvulaire, troubles de la conduction ¹¹.

b. Complications extra-cardiaques

Il s'agit des complications liées au sepsis (choc septique), aux phénomènes immunologiques (glomérulonéphrites, tâches de Roth, nodosités d'Osler) et des complications liées aux embolies systémiques : infarctus cérébraux, spléniques, rénaux, greffes septiques à distance (arthrites, spondylodiscites) ¹¹.

Les complications neurologiques sont les complications extra-cardiaques les plus fréquentes : 10 à 50 % des patients vont présenter une complication neurologique symptomatique et jusqu'à 80% des patients présentent des lésions neurologiques silencieuses apparaissant sur une imagerie cérébrale en dehors de toute manifestation clinique neurologique ¹².

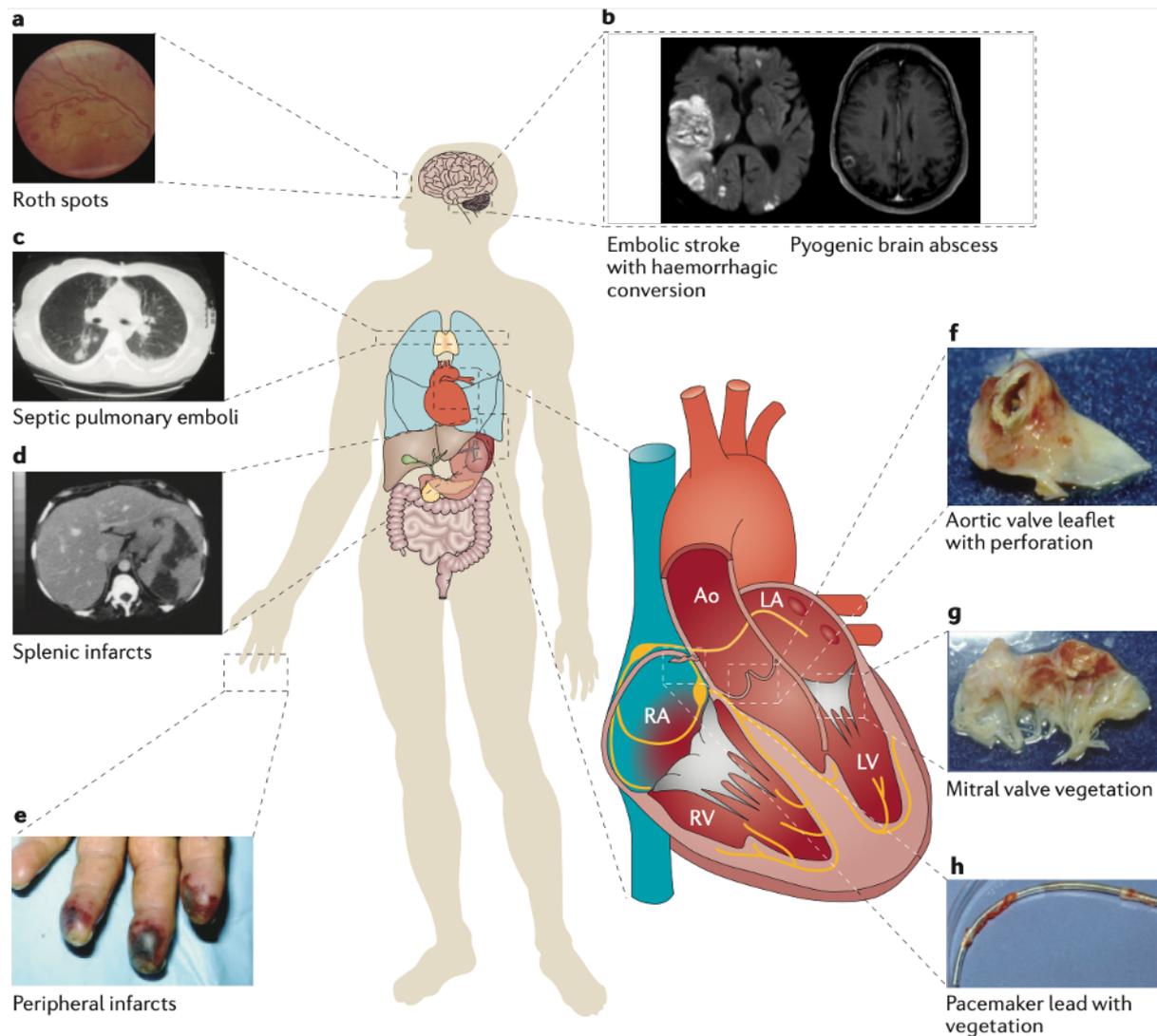


Figure 1 : Complications cardiaques et extra-cardiaques des endocardites infectieuses, adapté d'après Holland ¹ : a. Taches de Roth au fond d'œil ; b. Remaniement hémorragique d'un AVC ischémique et abcès cérébral ; c. Embols septiques pulmonaires ; d. Infarctus splénique ; e. Infarctus digitaux ; f. Végétation valvulaire aortique avec perforation ; g. Végétation valvulaire mitrale ; h. Végétation sur sonde de pacemaker.

4- Principes généraux de prise en charge thérapeutique

a. Prise en charge médicale

La prise en charge est hospitalière. Le traitement médical repose sur une antibiothérapie probabiliste dès que le diagnostic est confirmé, secondairement adaptée au germe, pour une durée variant entre deux et six semaines selon la situation (EI sur valve native ou prothétique). L'antibiothérapie est administrée par voie intraveineuse durant la durée du traitement. Le *Staphylococcus Aureus* (*S. Aureus*) étant fréquemment impliqué dans les EI avec

complications neurologiques, l'antibiothérapie probabiliste devra le couvrir. Il n'est pas recommandé d'adapter spécifiquement l'antibiothérapie même en cas de complications neurologiques, car les schémas d'antibiothérapie recommandés (à forte dose et par voie intraveineuse) assurent une bonne distribution de l'antibiothérapie dans le liquide céphalo-rachidien ¹⁰.

L'efficacité de l'antibiothérapie est évaluée par les paramètres cliniques (décroissance de la fièvre, des signes de sepsis), biologiques (décroissance de la CRP, négativation des hémocultures) et échocardiographiques surveillés de manière hebdomadaire (régression des végétations et des signes d'insuffisance valvulaire) ¹⁰.

b. Prise en charge chirurgicale

Les objectifs de la chirurgie cardiaque au cours d'une EI sont d'éviter la progression de l'insuffisance cardiaque, de limiter les dommages valvulaires, de contrôler le sepsis et de prévenir la survenue d'AVC emboliques. Actuellement, les indications opératoires et le délai pour recourir à la chirurgie sont codifiés par des recommandations européennes datant de 2015 ¹⁰.

Les indications opératoires des EI du cœur gauche sont les suivantes:

- L'insuffisance cardiaque :
 - Délai « Emergency » (<24h) en cas d'atteinte valvulaire native ou prothétique, mitrale ou aortique responsable d'un œdème alvéolaire réfractaire ou d'un choc cardiogénique.
 - Délai « Urgent » (<7 jours) en cas de symptômes non contrôlables ou de critères de gravité échographiques.

- L'infection non contrôlée :
 - Délai « Urgent » (<7 jours) en cas d'infection localement non contrôlée (abcès sur valve, fistule, faux anévrisme péri-valvulaire) ou en cas de persistance d'hémocultures positives malgré antibiothérapie adaptée au germe et à la localisation.
 - Délais « Urgent » (<7 jours) ou « Elective » (entre 7 et 14 jours) en cas d'infection fongique, de germes multi-résistants, d'infection prothétique à *S. Aureus*, ou à bacilles gram négatif non HACEK.

- La prévention d'embolies systémiques :
 - o Délai « Urgent » (<7 jours) en cas de persistance de végétation supérieure à 10 mm après un évènement embolique, en cas d'atteinte valvulaire avec végétation supérieure à 10 mm sur valve native avec une sténose ou une régurgitation et risque opératoire faible, en cas de très large végétation supérieure à 30 mm, et éventuellement en cas de végétation supérieure à 15 mm sans autre indication chirurgicale.

c. Eléments interférant avec la prise en charge chirurgicale

Si l'indication théorique de chirurgie cardiaque peut concerner jusqu'à 69 % des patients d'après les recommandations détaillées au-dessus ¹⁰, la chirurgie n'est réalisée que dans trois quarts des cas où l'indication est retenue ².

En effet, deux éléments vont perturber la stratégie chirurgicale :

Le premier est la gravité globale du patient avec la survenue d'un choc septique ou d'une défaillance multiviscérale rendant le geste opératoire trop dangereux : la mortalité peut atteindre 66% à 30 jours en cas de choc-septique pré-opératoire d'un remplacement valvulaire mitral et peut atteindre 70% à 6 mois après une défaillance multiviscérale ^{13, 14}.

Le second est la survenue de complications neurologiques, pouvant entraîner une modification du délai de prise en charge chirurgicale recommandé (Cf. Impact des complications neurologiques sur la prise en charge ci-dessous).

5- Impact des complications neurologiques sur la prise en charge chirurgicale

a. Recommandations de 2015

La survenue de complications neurologiques interfère avec la prise en charge chirurgicale en cas d'indication opératoire. En effet, la prise en charge chirurgicale repose sur un remplacement valvulaire sous circulation extra-corporelle, qui expose à un risque augmenté de saignement intra-crânien.

Ainsi, quatre paramètres doivent être recherchés avant de considérer la chirurgie chez les patients présentant une complication neurologique, selon les recommandations de 2015 ¹⁰:

- Une hémorragie intracrânienne récente
- Un AVC ischémique étendu, avec symptômes sévères
- Un coma (score de Glasgow < 10)
- Des comorbidités importantes ou une défaillance multiviscérale

Si aucun des critères n'est retenu, la chirurgie peut être considérée sans modification des délais recommandés.

De même, en cas d'AVC ischémique asymptomatique ou d'AIT, la chirurgie ne doit pas être retardée.

b. Cas de l'AVC ischémique symptomatique

Le délai opératoire chez les patients présentant des lésions ischémiques symptomatiques est source de débat : opérer ces patients précocement peut entraîner un risque de remaniement hémorragique en lien avec la circulation extra-corporelle et avec la nécessité d'anticoagulation péri-opératoire. Opérer de manière trop retardée peut exposer à la survenue de nouvelles lésions ischémiques. Il n'y a pas d'essai ayant randomisé ces patients (chirurgie précoce, chirurgie retardée, pas de chirurgie) dans la littérature.

Les recommandations de 2015 indiquent qu'après un AVC ischémique symptomatique la chirurgie peut être envisagée en l'absence de coma et de remaniement hémorragique.

En pratique, il était d'usage de retarder de 15 jours le geste opératoire après un AVC étendu. Il n'y a néanmoins pas de volume seuil dans la littérature clairement défini, ni de recommandation formelle sur la modalité d'évaluation, le recours à la TDM ou à l'IRM étant laissé à l'appréciation du clinicien. De plus cette attitude a été remise en question par plusieurs études : dans une étude de 2007 la chirurgie précoce (en médiane dans les 4 jours) après un AVC ischémique ne se compliquait pas d'évènements neurologiques supplémentaires par rapport à la chirurgie décalée (3,2% vs 0%)¹⁵, et dans une étude de 2006, la chirurgie en urgence dans cette situation ne se compliquait que de 6% d'aggravation neurologique¹⁶.

c. Cas de l'hémorragie intracrânienne

En cas de saignement intracrânien récent, il est recommandé d'attendre un mois avant de réaliser une chirurgie valvulaire, après réévaluation de l'imagerie. Il est également recommandé de rechercher et de traiter le cas échéant un anévrysme intracrânien infectieux avant d'envisager une chirurgie dans cette situation. A noter que les microsaignements vus uniquement en IRM (Cf. infra pour description détaillée) ne doivent pas retarder la prise en charge chirurgicale quand celle-ci est indiquée¹⁰.

Une étude récente a montré un faible risque de dégradation neurologique post opératoire chez les patients présentant un saignement intracrânien avec chirurgie précoce, mais cela devra être confirmé par d'autres études avant de pouvoir être intégré dans les recommandations¹⁷.

6- Cas particulier des patients en soins intensifs

Les patients sont pris en charge en soins intensifs en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire, de choc septique, de complications neurologiques sévères et au décours de la chirurgie cardiaque. La mortalité est plus élevée dans cette population, variant entre 29 et 84%^{10, 18}. La morbidité liée aux techniques de réanimation est également plus importante : jusqu'à 79% des patients nécessitent une ventilation mécanique, 73% nécessitent des amines vasoactives et jusqu'à 39% développent une insuffisance rénale¹⁰.

La prévalence de *S. Aureus* est plus importante, ainsi que celle des infections fongiques. Compte tenu de la gravité et de la complexité de ces patients, les indications chirurgicales et les contre indications (liées à l'état général par exemple) coexistent fréquemment. Il est donc important d'optimiser les décisions pour ces patients lors de réunions multidisciplinaires¹⁰.

SYNTHESE DE LA PARTIE 1:

- **Les EI sont des infections graves dont l'incidence tend à augmenter ces dernières années.**
- **Elles se compliquent d'insuffisance cardiaque, de dommages valvulaires et d'embolies systémiques responsables de complications neurologiques.**
- **Le traitement repose sur l'antibiothérapie et la chirurgie cardiaque pour prévenir l'insuffisance cardiaque, l'aggravation des dommages valvulaires, et les embolies.**
- **La survenue de complications neurologiques est fréquente et interfère avec la prise en charge chirurgicale notamment en cas de saignement intracrânien, pouvant entraîner des délais supplémentaires mais débattus avant de réaliser la chirurgie cardiaque.**
- **Les patients hospitalisés en soins intensifs sont une population dont la prise en charge est encore plus complexe car les indications et les contre-indications à la chirurgie cardiaque coexistent souvent.**

PARTIE 2 : IMAGERIE DES COMPLICATIONS ENCEPHALIQUES

1- AVC ischémiques

Les AVCi sont les complications extracardiaques les plus fréquentes des EI. Leur fréquence est variable selon les séries : si entre 20 à 40% des patients présentent un AVCi symptomatique, la fréquence des lésions ischémiques silencieuses est bien plus élevée, autour de 60 à 80 % chez les patients bénéficiant d'une IRM cérébrale systématique^{17, 18, 19, 20, 21, 22}.

La fréquence élevée des lésions ischémiques est confirmée par les études autopsiques chez les patients présentant une EI²³.

Leur mécanisme est cardioembolique à partir des végétations valvulaires du cœur gauche, les EI droites isolées ne donnant pas d'embolies systémiques en dehors de shunts droit-gauche.

Le pattern le plus souvent décrit est celui de lésions cardioemboliques : infarctus cérébraux multiples, périphériques, de petite taille. Les lésions sont moins fréquemment de distribution territoriale, et concernent dans ce cas le plus souvent le territoire de l'artère cérébrale moyenne^{24, 25, 26}.

Les facteurs de risque connus sont :

- Une taille de la végétation de plus de 10 mm, le caractère mobile des végétations en échographie et l'atteinte mitrale²⁷.
- Une infection à *S. Aureus*, *Streptococcus Gallolitycus* ou fongique¹⁸.

L'incidence des AVCi décroît rapidement après introduction de l'antibiothérapie, passant de 4,8/1000 patients-jours la première semaine à 1,7/1000 patients-jours dès la deuxième semaine après antibiothérapie²⁸.

Le risque d'AVCi au cours des EI semble en moyenne augmenté dans les 4 mois précédant l'évènement et persiste jusqu'à 4 mois après²⁹.

La présence d'une lésion ischémique en imagerie est susceptible d'apporter une contribution au diagnostic de l'EI en elle-même, puisque la présence d'une lésion embolique est un critère mineur de Duke. Ainsi, dans une publication de 2010 sur 130 patients, la réalisation d'IRM cérébrales systématiques lors d'une suspicion d'EI avait permis d'upgrader le diagnostic d'EI « possible » à « certaine » dans 32% des cas d'EI classées « possibles » sans réalisation d'une IRM cérébrale³⁰.

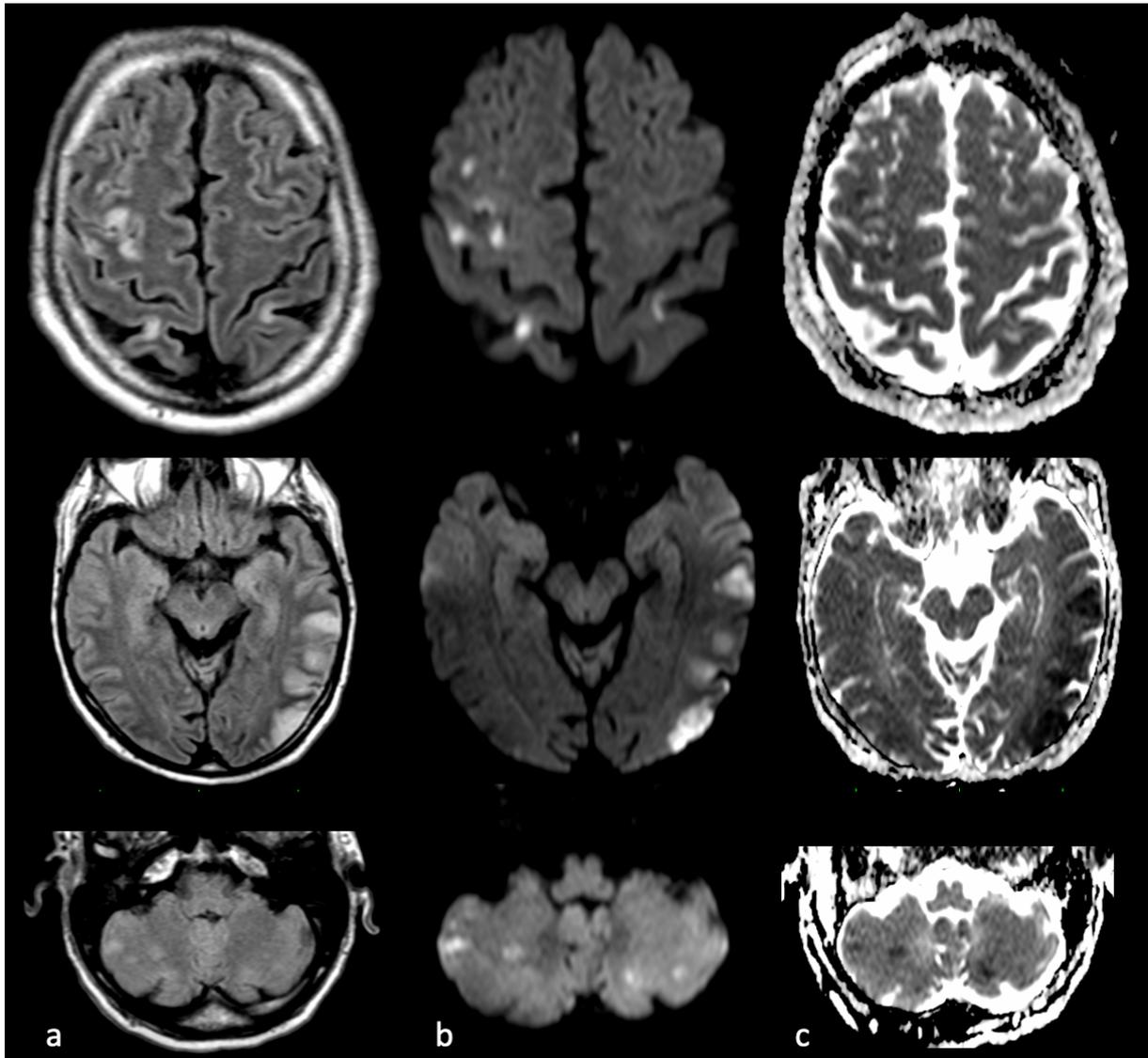


Figure 2: Lésions ischémiques cardio-emboliques chez un patient présentant une EI en IRM (images issues de la cohorte ICE-COCA). Lésions punctiformes, périphériques, multiterritorielles apparaissant en hypersignal FLAIR (a), en hypersignal sur la séquence de diffusion (b), avec un ADC abaissé (c).

2- Hémorragies intraparenchymateuses

Les hémorragies intraparenchymateuses sont la deuxième complication en termes de fréquence, survenant entre 10 et 30 % des cas^{17, 18}. Leur mécanisme dans le cadre des EI est multiple³¹.

La cause la plus fréquente est le remaniement hémorragique de lésions ischémiques dont la survenue est corrélée au volume ischémique initial³².

Les hématomes peuvent également être liés à une rupture intraparenchymateuse d'anévrisme intracrânien infectieux ou à une angéite nécrosante.

Enfin, la survenue de saignement intraparenchymateux est favorisée par les facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle) et le recours à une anticoagulation.

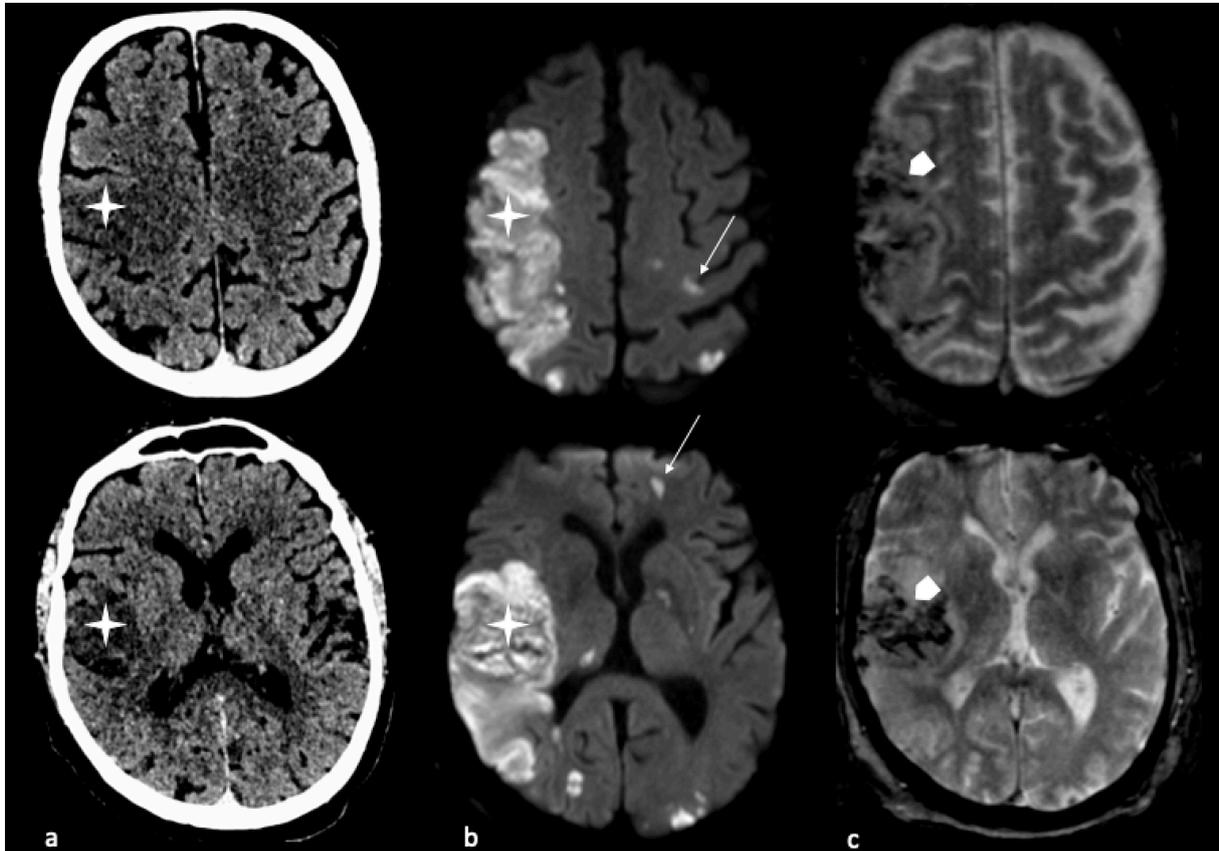


Figure 3: Remaniement hémorragique d'un AVC ischémique chez un patient présentant une EI (images issues de la cohorte ICE-COCA). Le TDM met en évidence un AVC ischémique sylvien superficiel droit (étoile). L'IRM à 48h retrouve un remaniement hémorragique (tête de flèche) en hyposignal sur la séquence T2* (c). Noter que la séquence de diffusion (b) met en évidence de multiples lésions ischémiques punctiformes (flèches) associées à l'AVC sylvien, non vues en TDM.

3- Microsaignements (microbleeds)

Les microsaignements intracérébraux ou microbleeds sont définis comme des plages de petite taille en hyposignal sur les séquences de susceptibilité magnétique (T2* ou SWI), habituellement de moins de 10 mm de diamètre. Ils correspondent à l'accumulation focale d'hémosidérine dans les macrophages, entraînant une chute de signal sur les séquences de susceptibilité magnétique en lien avec les propriétés paramagnétiques de l'hémoglobine³³.

Ils sont rencontrés au cours du vieillissement normal du cerveau, et associés avec divers processus physiopathologiques tels que la microangiopathie liée aux facteurs de risques cardiovasculaire, ou encore l'angiopathie amyloïde³⁴.

Plusieurs publications ont montré la fréquence élevée des microsaignements dans les EI, en faisant un des marqueurs des EI en IRM. Par exemple, une étude de Klein et al de 2009 chez 60 patients retrouvait une prévalence de 57% de microsaignements chez des patients atteints d'EI contre 15 % chez des contrôles appariés^{35, 36}. Le nombre de microsaignements chez un même individu semble également significativement plus élevé chez les patients atteints d'EI que dans la population générale. La distribution de ces microsaignements est préférentiellement sous corticale et lobaire^{35, 36}.

Leur détection peut être améliorée par l'utilisation de séquences de susceptibilité utilisant l'information de phase comme le SWI (susceptibility weighted imaging): ils concernaient jusqu'à 94 % de patients atteints d'EI dans une cohorte rétrospective, mesuraient entre 1 et 3 mm, et présentaient une distribution lobaire³⁷.

Certaines séries de cas ayant montré une augmentation au fil des jours du nombre de microsaignements à la phase aiguë de l'EI, ils pourraient refléter une atteinte microvasculaire secondaire au sepsis, associée dans certains cas à la formation d'anévrismes intracrâniens infectieux^{38, 39}.

Ils pourraient également être associés à un plus grand risque de saignement aigu intracrânien, mais ce point reste incertain³⁷.

Malgré leur fréquence dans les EI, la présence de microsaignements ne fait pas partie des atteintes cérébrales susceptibles de modifier le score de Duke selon les guidelines de la société Européenne de cardiologie (ESC)¹⁰, compte tenu de l'absence de corrélation avec la présence de lésions ischémiques, et de l'absence de certitude quant à leur origine embolique

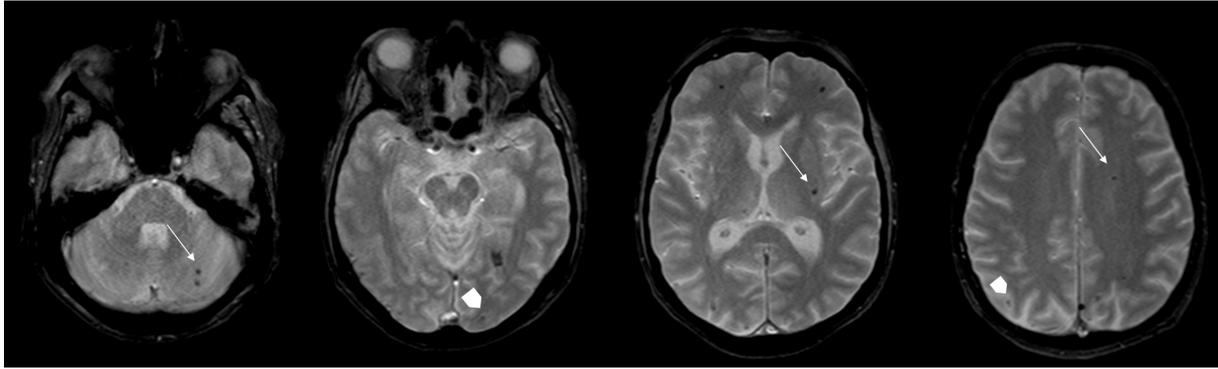


Figure 4: Microbleeds chez un patient présentant une EI (images issues de la cohorte ICE-COCA). Microbleeds de topographie profonde (flèches) et périphérique cortico-sous corticale (têtes de flèches) sur une séquence T2* en IRM.

4- Anévrismes intracrâniens infectieux

Les anévrismes intracrâniens infectieux (AII, anciennement appelés anévrismes mycotiques) compliquent entre 2 et 5 % des EI selon les séries. S'ils restent une complication rare, ils sont particulièrement graves en cas de rupture, entraînant un risque de décès par hémorragie sous arachnoidienne ou formation d'un hématome intraparenchymateux⁴⁰. La mortalité globale des AII est élevée, comprise entre 17% et 25% dans des méta-analyses récentes^{41, 42}.

Le mécanisme admis de leur formation consiste en la survenue d'embols bactériens dans les vasa vasorum entraînant une inflammation de la paroi vasculaire, conduisant dans certains cas à la formation d'un anévrisme sous l'influence du flux sanguin⁴⁰.

Les AII sont fréquemment silencieux, et leur diagnostic en imagerie peut s'avérer particulièrement difficile⁴⁰.

Ils apparaissent comme une image d'addition vasculaire, généralement fusiforme, siégeant sur les branches distales du polygone de Willis sur les séquences vasculaires en imagerie de coupes (angioTDM, angioMR TOF). Ils sont fréquemment multiples chez le même patient⁴².

Leur détection peut être améliorée par l'utilisation de séquences de susceptibilité magnétique (SWI) et l'injection de produit de contraste : deux études récentes ont montré l'association de plusieurs patterns en IRM avec la présence confirmée d'un AII en artériographie : microsaignement cortical et réhaussement focal après injection de produit de contraste, microsaignement cortical de plus de 5mm et hémosidérose adjacente^{43, 44}. L'absence de microsaignement chez un patient présentant une IE permettrait ainsi d'éviter une artériographie diagnostique supplémentaire⁴⁵.

Si l'imagerie en coupes a une place importante dans la détection des AII, l'angiographie reste indispensable pour la confirmation du diagnostic et la planification du traitement ⁴⁵.

Le traitement des AII est controversé : compte tenu de l'absence d'essai thérapeutique et de cohorte prospective, il repose essentiellement sur des accords d'experts.

En cas d'AII rompu et de chirurgie cardiaque urgente, l'usage sera de proposer un traitement endovasculaire ou chirurgical ^{46, 47, 48}.

En cas d'AII non rompu, le traitement est controversé car certains anévrysmes peuvent régresser sous antibiothérapie seule et leur risque hémorragique est difficile à estimer: dans une série de 2019, jusqu'à 28 % des AII avaient régressé sous antibiothérapie seule. Les patients ayant subi une chirurgie cardiaque et n'ayant pas pu bénéficier d'un traitement préalable de l'anévrysme n'avaient pas présenté plus de saignement péri opératoire que les autres. Le risque de rupture était lié principalement à la forme sacculaire de l'anévrysme ⁴⁶.

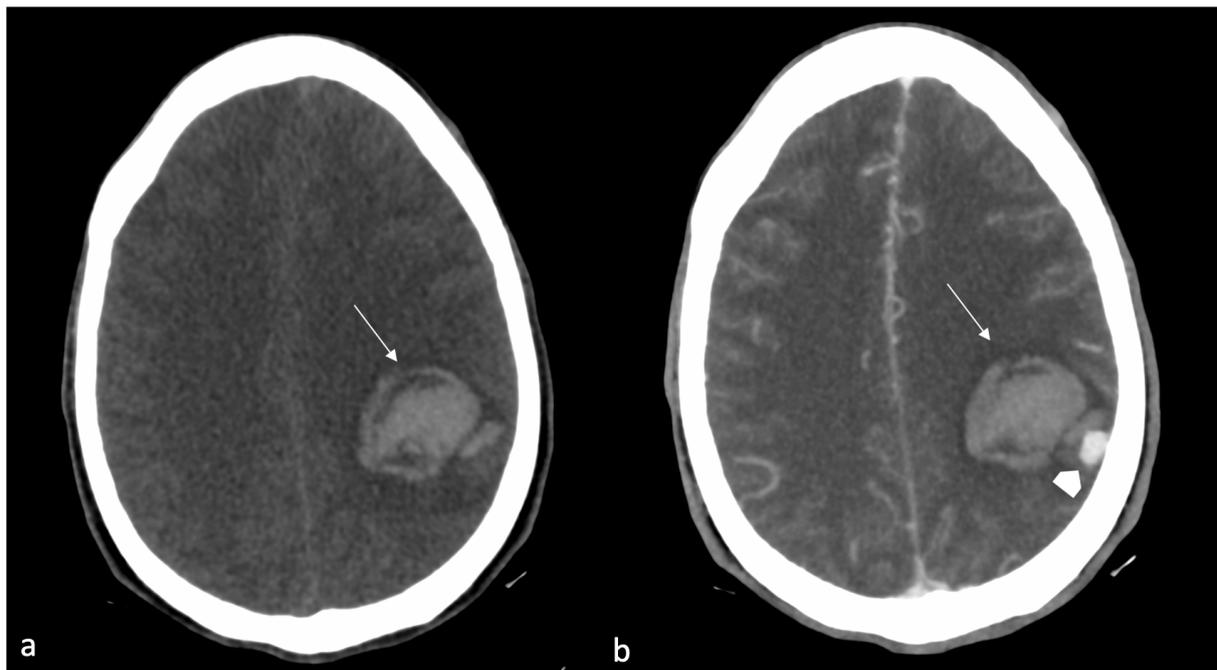


Figure 5: Rupture intraparenchymateuse d'anévrysme intracrânien infectieux (images issues de la cohorte ICE-COCA). a. TDM cérébral sans injection mettant en évidence un hématome intraparenchymateux (flèche) b. TDM cérébrale injectée mettant en évidence un AII sous-jacent (tête de flèche).

5- Hémorragies sous arachnoidiennes

Les HSA sont décrites dans les endocardites infectieuses. Il s'agit le plus souvent d'HSA focales de la convexité, épargnant les citernes de la base et les ventricules cérébraux⁴⁹. Leur fréquence est mal évaluée, variant entre 1 et 27% selon les séries^{50, 51, 52}.

Si leur mécanisme le plus communément admis est la rupture d'un AII, elles peuvent survenir en l'absence d'anévrisme associé^{53, 54, 55}.

Dans une série de cas datant de 2002, Chukwudelunzu et al décrivaient des HSA chez 1 % des patients présentant une EI, attribuée de manière formelle à une rupture d'AII seulement dans un cas sur sept⁵⁰.

Ces données suggèrent que différents mécanismes peuvent être à l'origine d'HSA chez les patients atteints d'EI, comme la possibilité d'une artérite nécrosante ou une rupture capillaire sans formation systématique d'un AII⁵⁰.

6- Hémosidérose corticale

Dans une publication de 2017, Malhotra et al ont mis en évidence la fréquence de dépôts d'hémosidérine au niveau cortical chez les patients atteints d'EI, dont la constatation est facilitée par l'usage de séquences de susceptibilité magnétique de type SWI : 44% des sujets présentaient une hémosidérose corticale, dans une cohorte de 66 patients ayant bénéficié d'une IRM avec la réalisation d'une séquence SWI³⁷.

En revanche, le mécanisme d'accumulation de l'hémosidérine restait peu clair, puisque seulement 24% de ces patients avaient une HSA associée sur le scanner, et aucun n'avait d'AII³⁷. Ces données peuvent suggérer un dépôt à bas bruit d'hémosidérine secondaire à une artérite distale ou une HSA passée inaperçue, en l'absence de rupture d'AII et d'HSA aiguë.

7- Complications infectieuses

a. Méningites

Les méningites sont retrouvées dans 1 à 38% des cas d'endocardites infectieuses, selon la nature des cohortes^{17, 18, 26}.

Leur mécanisme est indirectement embolique, vraisemblablement en lien avec la rupture de la barrière hémato-encéphalique secondaire à un embole, ou à un anévrisme intracrânien infectieux.

Il en résulte un passage de microorganismes infectieux dans le liquide cérébro-spinal. *S. Aureus* semble être le germe le plus pourvoyeur de méningites, et toute méningite à *S. Aureus* doit faire rechercher une endocardite.

Si le diagnostic repose sur la ponction lombaire, les méningites peuvent se traduire en IRM par un hypersignal FLAIR spontané des espaces sous arachnoïdiens, et par une prise de contraste pachyméningée et/ou leptoméningée sur les séquences après injection de produit de contraste en pondération T1 ou en FLAIR ^{56,57}.

b. Abscesses cérébraux

Ils sont retrouvés entre 1 et 13% des séries, plus fréquemment chez les patients présentant un sepsis à *S. Aureus* ^{17, 18, 26}.

En imagerie, ils correspondent à une prise de contraste nodulaire avec un centre d'allure nécrotique, unique ou multiple, en restriction de diffusion dans le cas d'abscesses à pyogènes en IRM ⁵⁶.

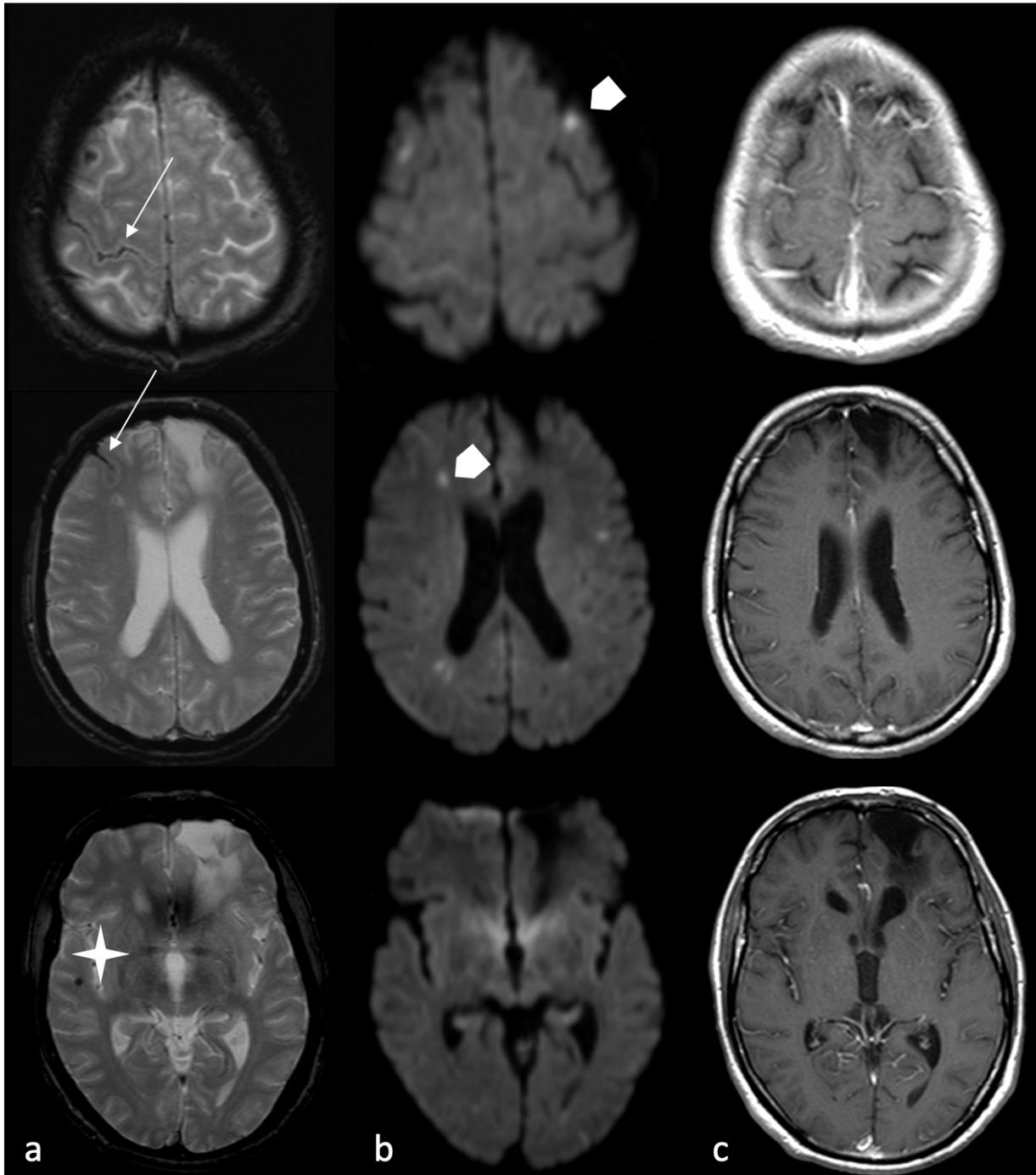


Figure 6: Illustration de la coexistence de différents types de lésions intracrâniennes chez un même patient en IRM (images issues de la cohorte ICE-COCA). La séquence T2* (a) met en évidence plusieurs HSA focales (flèches) et un microbleed (étoile). La séquence de diffusion (b) met en évidence plusieurs lésions ischémiques d'allure cardioembolique associées (têtes de flèches). Il n'y a pas d'AII décelé sur la séquence 3DT1 après injection (c).

8- Au final, quelle imagerie réaliser ?

a. IRM ou TDM ?

L'imagerie cérébrale fait partie du bilan d'extension systématique d'une EI selon les recommandations ESC 2015 ¹⁰, sans que les places de la TDM et de l'IRM soient définies de manière formelle.

La TDM présente les avantages d'être facilement accessible à des patients hospitalisés en soins intensifs, de détecter de manière fiable la présence d'une hémorragie et d'AVC ischémiques étendus ou multiples. Ses performances sont plus limitées dans la détection de petits AVC ischémiques ou d'AII distaux.

L'IRM est un examen plus sensible que la TDM qui permet une meilleure caractérisation des lésions cérébrales, notamment des petites lésions ischémiques et des microsaignements. Dans une étude de 2013 sur 30 patients ayant bénéficié d'une IRM et d'un TDM systématique, la sensibilité de l'IRM pour détecter une lésion cérébrale chez les patients symptomatiques était de 100% vs 81% pour la TDM, et de 50% vs 23% chez les asymptomatiques ⁵⁸.

Elle peut présenter un intérêt majeur dans le diagnostic de l'EI en elle-même chez des patients asymptomatiques sur le plan neurologique et présentant une « endocardite possible », puisque la détection d'une lésion ischémique est un critère mineur de Duke supplémentaire permettant de passer en « endocardite certaine » ³⁰.

En revanche, la plus-value diagnostique par rapport au TDM est moins certaine chez les patients symptomatiques. L'IRM est également plus difficile à organiser chez des patients hospitalisés en soins intensifs et présente des contre-indications à considérer (présence d'un pacemaker, de certaines valves mécaniques).

b. Quel protocole d'exploration?

Lors de la réalisation d'une TDM, une hélice sans injection est nécessaire afin de détecter les lésions ischémiques et hémorragiques, et une hélice après injection de produit de contraste iodé est habituellement réalisée au temps artériel (angioscanner du polygone de Willis) et/ou au temps parenchymateux à 5 minutes pour la détection des AII et des abcès.

L'injection est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ou d'antécédent d'allergie grave au produit de contraste utilisé.

Lors de la réalisation d'une IRM, un protocole minimal incluant une séquence FLAIR, une séquence de diffusion pour la détection des lésions ischémiques, une séquence T2* (ou idéalement SWI) pour la détection des saignements, une séquence TOF pour la détection des AII et une séquence 3DT1 après injection de chélates de gadolinium est habituellement utilisé.

SYNTHESE DE LA PARTIE 2 :

- **Les AVC ischémiques symptomatiques sont la complication embolique la plus fréquente des endocardites et les lésions ischémiques silencieuses concernent jusqu'à 80% des patients en IRM.**
- **Les complications hémorragiques (hématome intraparenchymateux, HSA) sont également fréquentes et vont compliquer la stratégie de prise en charge chirurgicale.**
- **Les microsaignements sont très fréquents dans les endocardites et constituent un marqueur de la maladie en imagerie, même si leur physiopathologie est encore mal comprise.**
- **Les AII sont moins fréquents mais ils doivent faire l'objet d'une attention particulière compte tenu de leur gravité potentielle et d'une prise en charge multidisciplinaire.**
- **Les complications infectieuses (abcès, méningite) sont moins fréquentes mais doivent être recherchées de manière systématique lors d'une imagerie cérébrale.**
- **Une imagerie cérébrale est systématiquement réalisée lors du bilan d'extension d'une endocardite, la TDM étant plus facile d'accès que l'IRM et permettant de répondre à la plupart des questions.**
- **L'IRM permet une meilleure caractérisation lésionnelle et redresse certains cas difficiles, en particulier pour les lésions ischémiques de petite taille et la détection des AII.**

PARTIE 3 : IMPACT PRONOSTIQUE DES COMPLICATIONS ENCEPHALIQUES

1- Facteurs de risques associés à la mortalité

a. Dans la population générale des endocardites

Les facteurs de risque indépendants associés à la mortalité à un mois dans la cohorte multicentrique EURO-ENDO de 2019 (n=3116 patients) étaient : l'âge, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque congestive, une végétation > 10mm, l'absence de chirurgie malgré une indication opératoire, des complications neurologiques, la présence d'abcès cardiaque et un index de comorbidités de Charlson élevé². Dans ce travail les complications neurologiques qui sont donc un facteur indépendant de mortalité ont été définies comme une lésion ischémique, ou une lésion hémorragique ou un IIA confirmés en imagerie.

b. Chez les patients de réanimation

Les patients pris en charge en réanimation ou dans les unités de soins cardiaques intensifs présentent des critères de gravité particuliers qui ont été décrits dans plusieurs publications ces dernières années.

Dans la cohorte de patients hospitalisés en réanimation ENDOREA de 2011, Sonnevile et al ont décrit le spectre des complications et les facteurs pronostiques de mortalité chez 198 patients¹⁸. Dans cette population, plus de 55% des patients ont présenté une complication neurologique (AVC, hématome, méningite, abcès), ce qui est nettement plus élevé que dans la population générale des endocardites (10% dans la cohorte EURO-ENDO par exemple²) et en fait la principale complication chez ces patients. Les facteurs associés à la présence d'une complication neurologique étaient une infection à *S. Aureus*, l'atteinte mitrale et la présence d'embolies systémiques associées. Les facteurs associés à la mortalité étaient une défaillance neurologique définie comme un score de Glasgow <10, l'infection à *S. Aureus* et un index de comorbidités élevé. La mortalité était particulièrement élevée à 62%. L'atteinte clinique neurologique grave est donc un facteur pronostique chez ces patients.

Dans une autre cohorte de patients moins sévères, Garcia-Cabrera et al ont montré que la présence de complications neurologiques était associée à : une végétation > 30mm, une infection à *S. Aureus*, une atteinte mitrale, et à l'utilisation d'anticoagulants. Dans cette cohorte également, le facteur principal associé à la mortalité était la présence d'une complication neurologique (ischémique et/ou hémorragique) confirmée par l'imagerie⁵⁹.

2- Facteurs de risques associés au handicap

a. Evaluation du handicap

Après un accident vasculaire cérébral le pronostic fonctionnel peut être évalué par le score Rankin modifié (mRS). Le mRS est un outil de mesure du pronostic fonctionnel robuste, simple d'utilisation, utilisé depuis 50 ans pour évaluer les conséquences fonctionnelles des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques^{60, 61}. Il permet de classer les patients en 7 catégories après un événement neurovasculaire allant du patient asymptomatique au décès⁶².

b. Données de la littérature

Les complications neurologiques symptomatiques touchent 20 à 40% des patients atteints d'EI. Elles sont significativement associées à une mortalité élevée à 3 mois, et sont la deuxième cause de mortalité après l'insuffisance cardiaque⁶³. Elles sont difficiles à prévenir car elles surviennent pour la plupart au début de la maladie, et en sont révélatrices jusqu'à 47% des cas²⁰.

Les données concernant le pronostic fonctionnel à distance d'un événement neurologique chez les patients survivants après une EI sont limitées. La principale difficulté est liée à la mortalité élevée chez ces patients et à l'absence de suivi du handicap dans les cohortes, à travers le score de Rankin par exemple.

Par exemple, plusieurs études ont évalué la sécurité du remplacement valvulaire chez les patients présentant des lésions ischémiques ou hémorragiques, mais seule la mortalité était retenue comme critère de jugement, avec peu de données concernant le pronostic fonctionnel à distance⁶⁴.

A notre connaissance, seule la cohorte ENDOREA s'est intéressée au suivi de ces patients sur le plan fonctionnel : parmi les 106 patients qui avaient présenté une complication neurologique, seulement 29% avaient un mRS inférieur à 3 (capacité de marcher sans assistance) trois mois après l'événement, 9% avaient un score à 4 ou 5 (dépendance dans la vie quotidienne) et 62% étaient décédés¹⁸.

Ces données de la littérature indiquent donc que la présence de complications neurologiques symptomatiques est un facteur de mauvais pronostic associé à la mortalité. Il n'y a néanmoins pas de données permettant de savoir si, au-delà de la sévérité clinique initiale, la caractérisation plus détaillée du pattern d'atteinte en imagerie peut apporter une information supplémentaire sur le risque de séquelles fonctionnelles à long terme.

3- Paramètres d'imagerie conditionnant le pronostic fonctionnel : parallèle avec l'AVC ischémique

a. Impact du volume lésionnel

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études ont mis en évidence l'association entre le volume ischémique mesuré en imagerie lors d'un AVC, et le devenir clinique du patient à distance de l'épisode aigu ; les chances de récupération diminuant avec la taille de la lésion ischémique initiale. Dans une cohorte rétrospective de plus de 2000 patients, Vogt et al ont montré que le volume lésionnel était un marqueur prédictif indépendant du handicap à 3 mois avec l'âge et la sévérité clinique (NIHSS) initiale ⁶⁵. Plusieurs études ont ainsi proposé des modèles prédictifs du handicap après un AVC intégrant différents paramètres aux côtés du volume initial, comme le NIHSS et le délai initial de prise en charge ou l'âge, le diabète, la réalisation d'une fibrinolyse ^{66, 67}. Dans ces modèles, l'ajout du volume lésionnel améliore significativement la performance du modèle pour la prédiction du handicap ⁶⁵.

b. Impact de la localisation

Si le volume est un facteur déterminant le handicap après un AVC, son impact n'a pu être mis en évidence dans toutes les études ⁶⁷ et il semble que la localisation lésionnelle joue également un rôle important ^{68,69}.

Les techniques de VLSM (Voxel-based Lesion-symptom Mapping) permettent depuis une quinzaine d'années d'étudier l'impact pronostique des lésions cérébrales selon leur répartition spatiale à l'échelle du voxel ^{70, 71}. Ces méthodes ont permis par exemple de déterminer avec précision les zones impliquées dans des processus physiopathologiques variés après un AVC, comme la récupération motrice, la négligence, l'aphasie ou les troubles cognitifs (munshc et al 2016) ^{72, 73}.

En résumé, cette méthode nécessite dans un premier temps de segmenter les lésions sur l'imagerie native d'un groupe de patients (étape de contourage). Les masques obtenus sont ensuite enregistrés dans un espace stéréotaxique commun qui permet de corriger les variations morphologiques propres à chaque individu, et de les superposer sur un cerveau « standard » (étape de recalage).

Cette étape permet d'obtenir des cartes de fréquence lésionnelle pour le processus physiopathologique étudié et de déterminer les coordonnées dans les trois plans de l'espace de ces lésions. L'utilisation d'atlas cérébraux disponibles en ligne permet de faire la correspondance entre les coordonnées spatiales et les régions anatomiques.

Dans un deuxième temps, un test statistique est utilisé sur chaque voxel, pour déterminer l'association entre le statut lésionnel (voxel atteint ou non) et un score correspondant au processus physiopathologique étudié (mRS dans le cas du pronostic fonctionnel par exemple). Cette étape nécessite des outils statistiques tenant compte des comparaisons multiples étant donné le nombre important de voxels testés et la répétition des tests statistiques qui en découle. Elle permet d'extraire la carte des voxels significativement impliqués dans un processus physiopathologique au niveau cérébral (carte de Z-score) et d'en déduire la correspondance anatomique^{71, 74}.

Grâce aux « cartes d'éloquence » issues de l'analyse VLSM, il est possible dans un second temps de tester si la variable localisation (nombre de voxels éloquents pour un infarctus donné) améliore de façon significative la capacité à prédire l'évolution à long terme par rapport aux autres prédicteurs usuels.

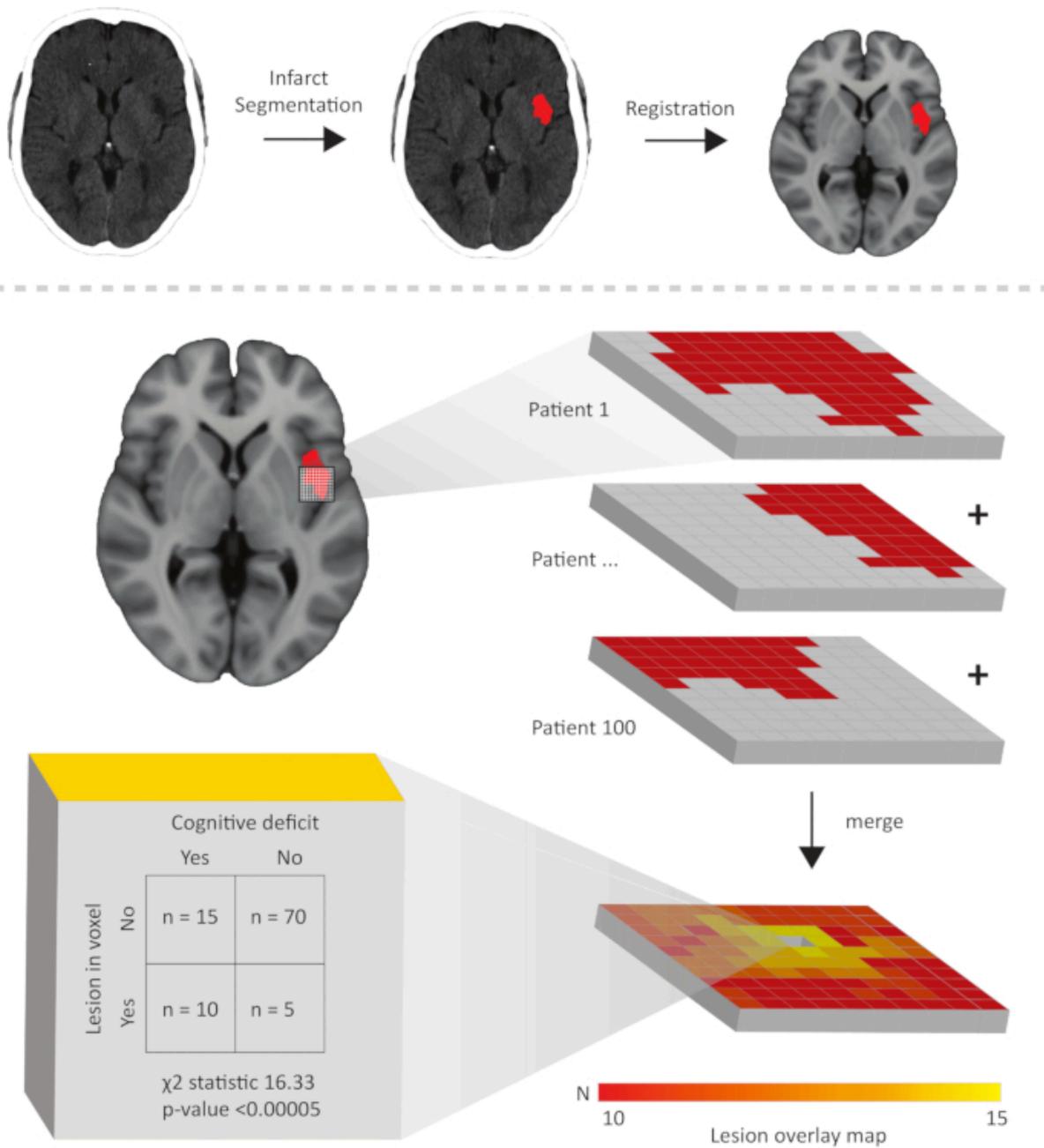


Figure 7: Représentation schématique de la procédure de VLSM d'après Biesbroeck⁷⁴. La ligne supérieure montre les étapes préliminaires avec la segmentation des lésions sur l'imagerie native, puis leur recalage sur un cerveau « standard ». La ligne inférieure représente les cartes lésionnelles de 100 patients à l'échelle du voxel, puis superposées. Pour chaque voxel, un test statistique est réalisé pour déterminer l'association entre la présence d'une lésion et un score de performance clinique, par exemple le mRS ou un test cognitif dans l'exemple.

c. Impact du cerveau sous-jacent

Parmi les facteurs d'imagerie conditionnant le pronostic fonctionnel, l'état du cerveau sur lequel survient l'AVC est également un facteur important. Les lésions chroniques liées au vieillissement pourraient altérer les capacités de récupération et la plasticité après une lésion cérébrale aiguë comme un AVC. Les principales atteintes chroniques liées au vieillissement et à la maladie des petits vaisseaux identifiables en imagerie sont la leuco-encéphalopathie vasculaire, les lacunes, les microsaignements, la dilatation des espaces de Virchow-Robin et l'atrophie cérébrale ⁷⁵.

La leucoencéphalopathie vasculaire correspond à des anomalies en hypersignal FLAIR de la substance blanche péri-ventriculaire, non cavitaires, touchant la substance blanche profonde périventriculaire ou sous corticale. Elle est associée aux facteurs de risque cardiovasculaire et à l'atteinte des petits vaisseaux cérébraux (lipohyalinose). Le score de Fazekas est utilisé de manière courante pour l'évaluer de manière semi quantitative en IRM, mais il est également utilisable en approximation en TDM ^{76, 77}.

De nombreux travaux ont montré l'influence de leuco-encéphalopathie vasculaire sur la récupération fonctionnelle après un AVC. Appelton et al ont mis en évidence que la présence de signes de leuco-encéphalopathie lors d'un AVC était associée à un plus mauvais pronostic fonctionnel évalué par le mRS à trois mois, et à une moins bonne récupération cognitive ⁷⁸. De plus, il semble y avoir une relation quantitative entre le volume de leucopathie et le pronostic fonctionnel ⁷⁹. A l'inverse, l'intégrité de la substance blanche en imagerie est un facteur de meilleur pronostic après un AVC ⁸⁰.

SYNTHESE DE LA PARTIE 3 :

- **Les complications neurologiques cliniques sont un facteur de risque important de mortalité au cours d'une EI, interférant avec la prise en charge chirurgicale, particulièrement chez les patients de réanimation.**
- **Les données sur l'impact fonctionnel de ces complications sont relativement limitées, ce qui nécessite un suivi plus systématique du handicap après une EI grave.**
- **La littérature récente concernant l'AVC ischémique montre que de nombreux paramètres accessibles en imagerie comme le volume de l'AVC, la localisation lésionnelle, ou l'état du cerveau sous-jacent ont un impact sur le handicap à distance.**
- **Les complications neurologiques des EI étant dominées par la présence de lésions ischémiques, il est possible, comme dans l'AVC en dehors du contexte d'EI, d'étudier l'impact du pattern d'imagerie sur le handicap dans cette population.**

B. ETUDE MENEÉE

1- Cohorte ICE-COCA

La cohorte ICE-COCA (InfeCtious Endocarditis with Cerebral cOmplications : a Cohort from french reAnimations) est une cohorte rétrospective multicentrique réalisée entre 2011 et 2017 dans sept centres hospitalo-universitaires français bénéficiant d'une unité de soins intensifs cardiologiques, d'une réanimation médico-chirurgicale et d'un service de chirurgie cardiaque (Bordeaux, Lille, Toulouse, Poitiers, Nantes, Rennes et Clermont-Ferrand). Elle a rassemblé les cas d'EI graves présentant des critères de gravité généraux et des complications neurologiques. Tous les patients avaient une indication opératoire théorique et ont bénéficié d'une imagerie cérébrale. Le score de Rankin à 6 mois était recueilli de manière systématique, ainsi que la mortalité.

2- Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude sont en lien avec les considérations développées précédemment. Dans un premier temps, les complications neurologiques des EI étant fréquentes, en particulier chez les patients de réanimation, nous avons décrit leur aspect en imagerie avec précision dans cette population. Dans la littérature le terme « complication neurologique » est généralement utilisé de façon générique pour englober les différentes atteintes cliniques et/ou radiologiques au sens large mais sans phénotypage précis ni quantitatif de l'atteinte.

Dans un deuxième temps, les données concernant le pronostic fonctionnel à distance des EI graves avec atteinte neurologique sont relativement limitées. Il est donc important d'identifier des marqueurs pronostiques chez ces patients qui doivent bénéficier de soins intensifs et souvent d'une chirurgie. Les patterns d'imagerie cérébrale conditionnant le pronostic après un AVC comme le type de lésion, le volume, la localisation et l'état du cerveau sous-jacent n'ont pas été étudiés dans le cadre de l'EI, et pourraient constituer des marqueurs pronostiques dans ce cadre.

Enfin, il est intéressant de voir si ces paramètres d'imagerie conditionnent le pronostic fonctionnel dans la population des patients opérés.

Les objectifs de notre étude sont donc les suivants :

- a- Décrire de manière détaillée en imagerie le spectre des complications neurologiques des EI dans la population particulière des patients de réanimation.**
- b- Rechercher des patterns d'imagerie conditionnant le mauvais pronostic fonctionnel à 6 mois (mRS \geq 3)**
- c- En particulier chez les patients ayant été opérés.**

3- Article scientifique

Imaging determinants of Functional Prognosis after severe Endocarditis: A Multicenter observational Study.

Cover title: Predictors of Functional Prognosis in Endocarditis

Yves-Olivier Guettard, MD¹, Alexandre Gros, MD², Hikaru Fukutomi MD, PhD³, Xavier Pillois, PhD⁴, Benjamin Seguy⁵, MD, Alexandre Boyer, MD, PhD², Thomas Tourdias, MD, PhD^{1,3}, on behalf of the ICE-COCA investigators

1 Service de Neuroradiologie, CHU de Bordeaux, France (Y.-O.G., T.T.).

2 Service de Médecine Intensive Réanimation, CHU de Bordeaux, France (A.G., A.B.).

3 INSERM-U1215, Neurocentre Magendie, Bordeaux, France (H.F., T.T.).

4 Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, LIRYC Institute, Bordeaux, France (X.P.).

5 Intensive Cardiology Care Unit, Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, France (B.S.).

Corresponding author:

Thomas Tourdias

Phone : +33 5 56 79 56 79

e-mail : thomas.tourdias@chu-bordeaux.fr

Total number of tables and figures : Tables 2 ; Figures 3

Key words : Infective endocarditis, stroke, topography, VLSM

Subject terms : Infectious Endocarditis, Ischemic Stroke, Prognosis

Total word count : 5716

ABSTRACT

Background and Purpose: Neurological complications associated with infective endocarditis (IE) encompass a broad spectrum of lesions. We aimed to provide a detailed imaging phenotype of the cerebral complications in critically-ill patients with IE and to look whether a specific pattern could convey prognosis information.

Methods: One hundred and ninety seven patients admitted in intensive care unit for a severe definite left IE with neurological complications were included from 7 tertiary centers. All of them were explored with cerebral imaging (MRI or CT) few days after admission in order to quantify the types of lesions, their volumes and their locations by using voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM). We used uni- and multivariate logistic regression to study the influence of imaging features together with the other prognostic variables on the 6 month modified Rankin scale (mRS) in the all cohort and in patients who underwent cardiac surgery.

Results: Ischemic lesions were the most frequent findings (75%, mean volume $15.3\pm 33\text{ml}$) followed by microbleeds (50%, mean number 4 ± 7.5), subarachnoidal hemorrhage (20%), hemorrhagic stroke (16% mean volume $14.6\pm 21\text{ml}$) and hemorrhagic transformation (10%, mean volume $5.6\pm 11\text{ml}$) while the other cerebral complications were rare. Higher volume of hemorrhagic transformation, higher leucopathy and involvement of specific locations comprising the motor pathway from VLSM were associated with the worth 6 month mRS in univariate analyses. However, in multivariate analyses, no such specific imaging pattern persisted as independent predictor of mRS that was mainly driven by age (OR=1.03 [1.004-1.06], $P=0.023$) and cardiac surgery (OR=0.06 [0.02, 0.16], $P<0.001$) in the all cohort, and by age (OR=1.04 [1.01-1.08], $P=0.015$) and *Staphylococcus Aureus* germ (OR=2.86 [1.19-6.89], $P=0.02$) in operated patients.

Conclusions: In a cohort of severely ill IE patients with neurological complications in all of them, a specific imaging pattern could not be highlighted as more pejorative than another.

ABBREVIATIONS

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

DWI: Diffusion-weighted Imaging

ESC: European Society of Cardiology

FLAIR: Fluid-attenuated Inversion Recovery

ICE-COCA: InfeCtious Endocarditis with Cerebral cOmplications: a Cohort from French reAnimations

ICU: Intensive Care Unit

IE: Infective Endocarditis

IIA: Infectious Intracranial Aneurysm

mRS: modified Rankin Scale

SAH: Subarachnoidal Hemorrhage

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

VLSM: Voxel-based Lesion Symptom Mapping

INTRODUCTION

Infective endocarditis (IE) is a deadly disease which remains associated with high mortality and severe complications ¹. Providing an early prognosis at admission is crucial because rapid identification of patients at highest risk is used to select candidates to specific therapeutic approaches. For instance, patients with heart failure or uncontrolled infection have been found at high risk of death ². Accordingly, these patients should be managed in a reference center with class I recommendation for emergency or urgent valve surgery according to the 2015 European Society of Cardiology (ESC) guidelines ³.

Such optimal management is much more debated for patients with neurological complications and especially critically ill patients admitted to intensive care unit which is a particularly challenging sub-population. Cerebral complications have been associated with early and late mortality ⁴⁻⁶. However, neurological complications refer to a broad spectrum of complications that encompass most frequently ischemic stroke, but also cerebral hemorrhage, subarachnoidal hemorrhage (SAH), intracranial infectious aneurysm (IIA) or brain abscess ⁷. Outside the context of IE, it is known that prognosis after ischemic or hemorrhagic stroke can depend on the volume ^{8,9} but also on the location of the lesions ¹⁰ as captured by cerebral imaging. More and more evidence also suggest that the health of the surrounding brain, the so-called brain frailty, has important influence on recovery from stroke ^{11, 12}. However, whether specific patterns of cerebral imaging - including lesion type, volume, location, and the status of the surrounding brain - are predictive of poorer prognosis in critically ill IE patients has never been investigated. Such a question is particularly relevant because there is no high level recommendation regarding the management of these patients; some data favoring early surgery ^{13, 14} while others indicate that surgery should be postponed as brain damage could worsen after valve surgery ¹⁵.

In this context, the objectives of this multicenter observational cohort were (*i*) to provide a

detailed picture of the spectrum of brain complications in severe patients with IE, *(ii)* to look for specific brain imaging features that would be associated with worse functional outcome in the overall patients and *(iii)* specifically in those treated with valve surgery.

MATERIAL AND METHODS

Design and patients

The ICE-COCA (InfeCtious Endocarditis with Cerebral cOmplications: a Cohort from French reAnimations) study is a retrospective, multi-center study that included critically ill patients hospitalized with acute IE in seven French tertiary referral University Hospitals (Bordeaux, Lille, Toulouse, Nantes, Poitiers, Rennes and Clermont-Ferrand) in cardiac surgery or intensive care units (ICU). All the patients who came to these centers with endocarditis were consecutively screened between January 2010 and July 2017 and they were included if they met the following criteria: *(i)* definite and active (admission within 30 days of starting antibiotics) left IE according to the modified Duke criteria ³, *(ii)* with neurologic complications (symptomatic or not) documented by cerebral imaging before cardiac surgery and *(iii)* with severity criteria defined as Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) ≥ 3 , all of them justifying admission to ICU. Exclusion criteria were isolated right endocarditis, absence of severity criteria (SOFA<3), in-hospital acquired endocarditis and patients who developed neurologic complications only after cardiac surgery. The study was approved by local ethics committee and written informed consent was obtained from all patients or their relatives. Furthermore, the study complies with the protection of personal health data and of private life within the framework provided for by the European Union General Data Protection Regulation. Data were anonymized and the database was approved by the national data protection authorities (declaration number 2082557 v0).

Data collection at inclusion

For each patient, the following data were collected: age, gender, history of endocarditis or valve surgery, and comorbidities (intravenous drug use, immunosuppression, diabetes mellitus and renal insufficiency defined as glomerular filtration rate <60mL/min). Care

associated IE was defined as early prosthetic valve IE (<12 months post-surgery) or nosocomial or non-nosocomial healthcare associated IE ³. Patient's condition was assessed with SOFA score and Glasgow Coma Scale score. The germ isolated from blood culture (n=174/192) and/or heart valve from surgery (n=35/101) was dichotomized as *Staphylococcus Aureus* or other germs according to previous prognostic studies ². Echocardiographic findings included the valve involved, the presence of vegetation and its maximum length and the presence of a severe regurgitation. Regarding therapy, the type of antibiotic was collected and the first day of treatment was chosen as day 0. Patients were referred to cardiac surgery if they met one of the three main indications (heart failure, uncontrolled infection, prevention of embolism) according to the 2015 guidelines ³. Despite at least one indication was present, the patient might not have been referred to surgery after multidisciplinary discussion because of associated factors such as severe comorbidities, multi-organ failure or severe neurological complications. The timing of surgery was quoted as either in line or delayed compared to the current recommendations according to the indications (emergency, urgent or elective).

Neurological complications

All the patients were explored with brain imaging (before surgery if any) to assess neurological complications. Cerebral CT-scans or MRI could be performed at the discretion of the investigating center according to availability and to the clinical status of the patient. When multiple scans were available, the one performed the closest to the date of the surgery or the one that showed the largest lesion load was retained for the analysis. When both CT and MRI were available, MRI was retained for analysis as long as the protocol including at minimum diffusion weighted imaging (DWI), T2*, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), and 3D-T1 weighted images. Injection of contrast agent (iodine or gadolinium-based) was not mandatory and was listed. All the scans were reviewed centrally at the

coordinating center (Bordeaux University hospital) by a trained reader with 5 years of radiological experience, blinded from baseline and follow-up clinical data. We analyzed and reported ischemic lesions, intraparenchymal hemorrhage, SAH, brain abscess, and IIA. Acute or subacute ischemic lesion was defined on CT-scans as hypodense lesion and on DWI as hyperintense signal with restricted or normalized apparent diffusion coefficient (ADC). Intraparenchymal hemorrhage was detected on CT-scans as hyperdense lesion and on T2* as hypointense signal and was classified as hemorrhagic transformation of ischemic stroke or primary hemorrhagic stroke according the imaging feature. SAH was defined as linear hyperdensities on CT-scans or hypointensities on T2* following the shape of the sulci. Cerebral abscess was defined as expansive lesion with central restriction of ADC, peripheral edema and annular enhancement. IIA were defined as focal addition image on angiographic CT or MR imaging. Leukoaraiosis was quoted considering that this is a major marker of small vessel disease whose severity (brain frailty) has been associated with functional outcome after stroke^{11, 12}. It was graded with the modified score of Fazekas¹⁶ and dichotomized as absent (grade 0) or present. Microbleeds, defined as round hypointensities <10mm on T2*¹⁷, were also counted when MRI was available.

Image quantification

Lesion segmentation

Quantification of volumes was conducted centrally at the coordinating center. Infarcts were segmented on CT-scans or DWI, and intraparenchymal hemorrhage volumes were segmented on CT-scans or T2* using semiautomatic tools available in 3D Slicer (<http://www.slicer.org>). Then, the, ischemic and hemorrhagic lesion masks were registered to the MNI-152 template using RegLSM software package (<http://metavcimap.org/features/software-tools/>) in order to compute prevalence maps (details in supplemental material).

Building maps of eloquent regions

Quantification of location was assessed by using voxel-based lesion symptom mapping (VLSM), a method that has been widely validated to establish relationship between the presence or the lack of a lesion and a behavioral score on a voxel-by-voxel basis ¹⁸. Only patients who had an ischemic and/or hemorrhagic lesion were retained for this analysis. First, in order to increase statistical power, all lesions were flipped to the left hemisphere as previously described ¹⁰, and ischemic and hemorrhagic maps were pooled to obtain a global lesion map. Then, we used the VLSM method implemented in the non-parametric mapping toolbox included in the MRICron software package (MRICron, Version 15.6.2015) ¹⁹. For each voxel, patients were divided into two groups according to whether they did or did not have a lesion affecting that voxel. For each voxel, modified Rankin scales (mRS) at 6 months were compared between the lesioned and the non-lesioned group using a Brunner–Munzel rank order test. Only voxels affected in ≥ 10 subjects have been tested to avoid potential artificial inflation of Brunner-Munzel scores. The resulting Z-score maps were controlled for multiple comparisons using the false discovery rate correction to ensure a false positive rate of $p < 0.05$. In this way, VLSM could map the lesioned voxels significantly associated with functional outcome at 6 months. The eloquent regions were identified using “Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases” from the Harvard Center for Morphometric Analysis and “JHU DTI-based white-matter atlases” from Laboratory of Brain Anatomical MRI, Johns Hopkins University ²⁰, available in the FSL software package.

Then, in order to include location in a multivariate context together with the other contributors of functional outcome, we computed a metric that will be referred as “eloquent location” in the following sections according to a methodology that we have previously validated ²¹. Briefly, the eloquent area mask was created from VLSM map with significant Z scores corresponding to 5% false discovery rate cutoff threshold. Then the volume of the

lesion inside the eloquent area was calculated, overlaying each patient's lesion binary mask on the eloquent area mask.

Follow-up assessment

At 6-month follow-up, neurological handicap was evaluated for all patients by using the mRS either face-to-face or through a telephone interview as validated ²². This was done blinded from the initial imaging data.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm SD. Categorical variables were expressed as fraction (%). Shapiro-wilk test was used to test for normality. The dependent variable was functional outcome at 6 months assessed by mRS which was dichotomized according to clinically relevant threshold as good when $mRS < 3$ (ability to walk without assistance) or poor otherwise ($mRS \geq 3$) ²³. Independent variables were first compared between good and poor outcome groups in univariate analysis. For continuous variables, independent-sample parametric (unpaired Student's t-test) or non-parametric tests (Mann–Whitney) were used as appropriate. For categorical variables, Fisher's exact or χ^2 tests were used as appropriate. Thereafter, the associations were tested in multivariate context by using logistic regression with backward stepwise analyses in which variables reaching p-value < 0.2 in univariable analysis were included. Analyses were repeated in the sub-population of patients who were operated. All statistical tests were 2-sided and a p value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics v17.0 software.

RESULTS

Study Population

Patient characteristics are summarized in Table 1. The mean age was 60 years and 69% of the

patients (133/192) were men. In terms of comorbidities, 26% (50/192) had history of previous valve surgery, 27% (51/192) had diabetes and 40% (76/192) renal insufficiency. IE was care-associated in 23%. *Staphylococcus Aureus* was involved in 54% (104/192). Echocardiography showed vegetations in 91% (174/192) with a mean length of 16 mm (± 10.2), and a severe regurgitation in 60% (115/192). These patients were severely affected as indicated by a mean SOFA score of 7.7 (± 4), mean Glasgow of 11.7 (± 4) and neurological symptoms for 132 patients (69%). All patients had a theoretical indication for early surgery and overall 65% (125/192) underwent surgery while the others were denied by the multidisciplinary team. Supplemental Table I indicates surgical indications and timing for operated patients. At 6 month follow-up, functional outcome was good (mRS<3) in 43.7% (84/192) and poor (mRS ≥ 3) in 56.2% (108/192) which included 76 patients who had died (mRS=6). The mortality at 6 month was therefore of 39.6% (76/192).

Cerebral imaging findings

Patients underwent brain MRI in 47% (90/192) of the cases and CT-scan in 53% (102/192). Contrast was injected in the majority of the explorations (83%, 160/192). Ischemic lesions were the most frequent findings found in 75% of the patients (143/192) with a higher prevalence in patients explored with MRI compared to CT as shown on the mean frequency maps (Figure 1a-c). In patients with an ischemic lesion, the mean ischemic volume was 15.3 mL (± 33). The patterns corresponded to scattered small lesions with or without larger territorial strokes (Figure 2a-b). All the territory could be involved with a higher frequency for the middle cerebral artery territory (Figure 1c). Brain hemorrhage corresponded to hemorrhagic stroke in 16% (30/192; mean volume 14.6 mL ± 21) and hemorrhagic transformation of an ischemic lesion in 10% (20/192; mean volume 5.6 mL ± 11). Frequency of hemorrhagic lesions was identical in patients explored with MRI compared to CT

(Figure 1d-f) and was scattered randomly within the all brain. A high prevalence of microbleeds was found as at least one microbleed was observed in 50% of the patients scanned with MRI (45/90), with a mean number of 4 (± 7.5). Microbleeds were both peripheral and deep (Figure 2d). SAH were found in 20% (38/192) while the other complications were rarer with IIA found in 9% (18/192) and brain abscess in only 3 patients. IIA were frequently revealed by intracranial hemorrhage (Figure 2c).

Voxel-based lesion symptom mapping analysis

Out of the 192 patients included in this cohort, a total of 144 were suitable for the VLSM analysis corresponding to those who had ischemic or hemorrhagic lesions with masks that have been accurately registered to the MNI space. The VLSM maps presented in Figure 3 by color-coded overlays show that specific lesion locations (ischemic or hemorrhagic) were significantly associated to mRS at 6 months. Especially, VLSM revealed significant contribution of the brain regions comprising the motor pathway such as the pre-central region and the corona radiata. Details of the main eloquent functional regions are shown in Table 2.

Factors associated with functional outcome at 6 months

By comparing the initial imaging metrics according to mRS at 6 months (Table 1), we confirmed higher volume of lesions within eloquent locations to be associated with poor functional outcome (3.1 vs 1.1 mL, $P=0.01$). We also found higher volume of hemorrhagic transformation (8 vs 2.6 mL, $P<0.001$) and a tendency for higher frequency of leukopathy ($P=0.061$) in patients with poor functional outcome. Ischemic stroke (presence, volume) or primary hemorrhage (presence, volume) were not associated with functional outcome. Surprisingly, IIA were less frequent in the poor outcome group (4 vs 17%, $P=0.002$). However contrast was less frequently injected in patients from the poor outcome group (79 vs

89%, $p=0.051$) which might contribute to the previous observation because injection is required to diagnose IIA.

The other factors associated with poor functional outcome were related to the patient's frailty (older age, previous valve surgery, diabetes, and renal insufficiency), to the initial clinical severity (higher SOFA score, lower Glasgow score) and to non-access to cardiac surgery. Severe regurgitation was more frequent in the good outcome group (77 vs 60%, $p=0.02$).

After multivariate analysis, the only two factors that remained independently associated with poor functional outcome were the older age (OR=1.03 [1.004-1.06], $P=0.023$) and the absence of surgery (OR=0.06 [0.02, 0.16], $P<0.001$).

Because surgery was a strong predictor of functional outcome in this cohort of critically ill patients, two sensitivity analyses were conducted. We first ran the same multivariate model on the total population ($n=192$) without surgery within the independent variables. It showed that factors independently associated with poor outcome were still older age (OR=1.03 [1.01-1.06], $P=0.05$) together with higher initial SOFA score (OR=1.18 [1.07-1.29], $P=0.001$), but also higher volume of eloquent location (OR=1.09 [1.01-1.18], $P=0.035$).

We also repeated the analyses in patients who had surgery ($n=125$) to look for predictors from brain imaging specifically in operated patients (Supplemental Table 2). Leukopathy was the only brain imaging variables associated with poor outcome in this subgroup in univariate analysis (63 vs 42%, $P=0.023$) but this did not remain significant in multivariate context that found poor prognosis to be only independently associated with older age (OR=1.04 [1.01-1.08], $P=0.015$) and *Staphylococcus Aureus* (OR=2.86 [1.19-6.89], $P=0.02$).

DISCUSSION

Cerebral imaging detects frequent ischemic and hemorrhagic lesions during complicated IE whose phenotype, including lesion subtype, volume and location, can be assessed precisely. However, in severely affected patients, the functional outcome at 6 months was not independently impacted by any specific imaging features but mainly by age, failure to undertake cardiac surgery when indicated and *Staphylococcus Aureus* germ.

Neurological complications are frequently encountered in IE. In multicenter registries of IE with a wide panel of severities, neurological complications were reported between 20% and 25% of the cases ⁶ while frequency reached 55% in a cohort of patients admitted to ICU ⁵. It's important to note that in these previous studies brain imaging was not systematic and mainly performed based on clinical suspicion while embolic events can actually be detected in up to 80% of patients when systematic cerebral MRI is performed during IE, even in absence of neurological symptoms ²⁴. In that sense, our cohort is of particular value because all the patients have been explored with brain imaging. We confirmed here the strong prevalence of ischemic events that concerned 75% of the patients and we also highlighted the frequency of hemorrhagic lesions such as microbleed, SAH, hemorrhagic stroke and their coexistence besides ischemic lesions, in severe IE patients. This proportion might have been impacted by the fact that we could explore about half of our patients with MRI which is known to be more sensitive to ischemia than CT ²⁵. In line with this statement, our frequency maps showed more ischemic lesions when MRI was used which is not the case for hemorrhagic lesions where CT and T2* are known to have close performances ²⁶. Having neurological complication was one of the inclusion criteria and therefore the high prevalence of *Staphylococcus Aureus* and severe valvular damages of our population was expected as these factors have been associated with neurological events in previous studies ^{2,7,27}.

Importantly, neurological complications of IE actually correspond to heterogeneous features

with a broad spectrum of imaging severities that are typically not taken into account in the literature on IE. Here, our univariate analyses argue for worth functional outcome when hemorrhage is present rather than ischemic events in line with previous literature ¹⁴. While one might speculate that small lesions are less pejorative for functional outcome than larger stroke, volume of ischemia was not significantly associated with functional outcome. In stroke outside the context of IE, the volume correlates with functional outcome but only moderately ²⁸ indicating a higher role of additional factors. Lack of correlation is therefore not entirely unexpected in IE in which heterogeneity is bigger than in stroke unrelated to IE. As lesion of eloquent regions can have strong functional impact, location is now one of the additional important parameter to consider for prognostication of outcome in different domains ^{10, 21}. In our analysis, that is the first to consider patterns of lesions on a voxel-by-voxel in IE, maps highlighted specific locations along the motor pathway but also surrounding the insula and the opercular cortex as particularly relevant, which is in lines with stroke data ^{10, 29}. The metric called “volume of eloquent location” was also significantly associated with functional outcome. It is also interesting to note that severity of the leukopathy, a major marker of small vessel disease, was associated with worth outcome in the analysis of operated patients which adds to the emerging concept that stroke is not the only determinant of the outcome that can also be impacted by the health of the surrounding brain ^{11, 12}.

Despite these associations in univariate analyses, such detailed patterns of brain damages did not persist as independent predictor of outcome which was mainly associated with age, cardiac surgery and *Staphylococcus Aureus*. Actually neurological complications regardless of their pattern have already been associated with an excess of mortality and sequelae in previous papers ³⁻⁶. Here, we recruited a cohort of severe patients with neurological complications in all of them and our data indicate that, in those particularly severe patients who required hospitalization in ICU, more imaging precisions on the types, volumes or

locations the cerebral lesions are not strong enough to convey additional prognosis information.

Strengths of this study include its multicenter nature with a large number of patients that represent a specific situation with highly challenging management issues. This is also one of the rare studies in which all the patients have been explored with brain imaging which have been centrally reviewed with application of quantitative metrics to provide a detail phenotype of the neurological complications. However, limitations have also to be acknowledged. Selection and referral biases may be related to the retrospective design of the cohort originating from tertiary centers. Imaging approach and protocols were different between centers, explaining heterogeneity such as detection of IIA in relation with inconstant use of contrast media. Importantly, severe patients with neurological complications included in this study are those for whom decision making is the most challenging as indications and contraindications for cardiac surgery co-exist³. Some data promote early surgery even in case of brain hemorrhage while others promote a delay^{14, 15}. Decision to go to surgery by the endocarditis team is certainly influenced by the imaging pattern³⁰ and such interaction might not be fully compensated for by the multivariate analyses. Similarly, the lower magnitude of imaging lesions in the sub-group of patients who went to surgery might have limited the chance to capture the predictive value of an imaging pattern because all these patterns were not enough represented. Only randomized trial would allow concluding formally on the impact of imaging patterns unbiased from surgery but this ethically difficult to conduct. It is also possible that mortality unrelated to neurological complications could have decreased the strength of association between the cerebral imaging patterns and mRS.

Despite these limitations, our data support the fact that, in severely affected IE patients with neurological complications who are managed according to current guidelines³, there is no quantitative imaging pattern that could be more pejorative than another.

SOURCES OF FUNDING

None.

DISCLOSURES

None.

TABLES

Table 1. Patient Characteristics and variables associated to functional outcome based on modified Rankin scale (mRS) at 6 months (Univariate Analysis)

	Total population (n=192)	mRS < 3 (n=84)	mRS ≥ 3 (n=108)	P Values
Patient characteristics				
Age (y)*	60 (±14)	56 (±15)	63 (±13)	0.003
Sex, male	133 (69)	54 (64)	79 (73)	0.187
Previous endocarditis	11 (6)	3 (4)	8 (8)	0.253
Previous valve surgery	50 (26)	15 (18)	35 (32)	0.023
Intravenous drug user	19 (10)	11 (14)	8 (8)	0.198
Immunodepression	21 (11)	7 (8)	14 (13)	0.308
Diabetes mellitus	51 (27)	16 (19)	35 (32)	0.038
Renal insufficiency	76 (40)	26 (31)	50 (46)	0.031
Care-associated	45 (23)	14 (17)	31 (29)	0.051
Clinical and microbiological features				
SOFA score*	7.7 (±4)	6.6 (±3.6)	8.5 (±4.2)	0.001
Glasgow coma scale score*	11.7 (±4)	12.6 (±3)	10.9 (±4)	0.002
<i>Staphylococcus Aureus</i>	104 (54)	41 (49)	63 (58)	0.189
Echocardiographic findings				
Aortic valve involved	125 (65)	53 (63)	72 (67)	0.607
Mitral valve involved	106 (55)	46 (55)	60 (56)	0.913
Aortic and mitral involved	66 (34)	31 (37)	35 (33)	0.625
Vegetation	174 (91)	79 (94)	95 (88)	0.151
Vegetation length (mm)*	16 (±10.2)	16 (±12)	16 (±9)	0.977
Regurgitation ≥3/4	115 (60)	58 (77)	57 (62)	0.026
Therapy				
Cardiac surgery	125 (65)	77 (92)	48 (44)	<0.001
Brain imaging findings				
MRI	90 (47)	42 (50)	48 (44)	0.444
Contrast injection	160 (83)	75 (89)	85 (79)	0.051
Time from diagnosis (days)*	6 (±21)	6 (±17)	6 (±24)	0.795
Ischemic stroke	143 (75)	60 (71)	83 (77)	0.393
Ischemic volume (mL)*	15.3 (±33)	11 (±19)	19 (±40)	0.144
Hemorrhagic transformation	20 (10)	9 (11)	11 (10)	0.905
Hemorrhagic transformation volume (mL)*	5.6 (±11)	2.6 (±2.2)	8 (±15)	<0.001
Hemorrhagic stroke	30 (16)	14 (17)	16 (15)	0.726
Hemorrhagic stroke volume (mL)*	14.6 (±21)	14.1 (±20)	15.1 (±23)	0.891
Total hemorrhagic volume (mL)*	11 (±18)	9.6 (±16)	12.2 (±20)	0.611
Subarachnoidal hemorrhage	38 (20)	18 (21)	20 (19)	0.616
Abscess	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0.420
IIA	18 (9)	14 (17)	4 (4)	0.002
Leukopathy	97 (51)	36 (43)	61 (57)	0.061
Microbleed (n)*	4 (7.5)	5.2 (9.4)	2.9 (5.2)	0.167
Volume of eloquent location (mL)*	2.9 (±7)	1.1 (±3)	3.1 (±7)	0.011

Notes. Unless otherwise specified, data are the number of participants, with percentages in parentheses. Missing data, if any, concerned less than 5 participants except for intravenous drug user that was available for 184 participants, brain abscess that was available for the 160 participants who received injection and the volume of eloquent location that was available for 144 participants with ischemic or hemorrhagic lesions and good quality of coregistration to the MNI space.

* Data are means \pm standard deviation.

Means for volumes and number of microbleed were calculated on the basis of the patients concerned by the event.

MRI indicates magnetic resonance imaging; IIA, infectious intracranial aneurysm.

Table 2. Main eloquent functional regions based on VLSM. Mean and standard deviation (SD) of z-scores according to template regions from anatomical atlases Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas and JHU ICBM-DTI-81 White Matter Labels. Regions are sorted by highest mean z-values in descending order.

Main eloquent region	Mean Z-score \pm SD
Middle Frontal Gyrus	2.60 \pm 0.37
Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	2.52 \pm 0.09
Anterior corona radiata	2.37 \pm 0.34
Postcentral Gyrus	2.27 \pm 0.37
Central Opercular Cortex	2.26 \pm 0.31
Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	2.25 \pm 0.14
Precentral Gyrus	2.23 \pm 0.31
Left Cerebral White Matter	2.20 \pm 0.39
Superior longitudinal fasciculus	2.16 \pm 0.38
Posterior corona radiata	2.15 \pm 0.39

FIGURES

Figure 1

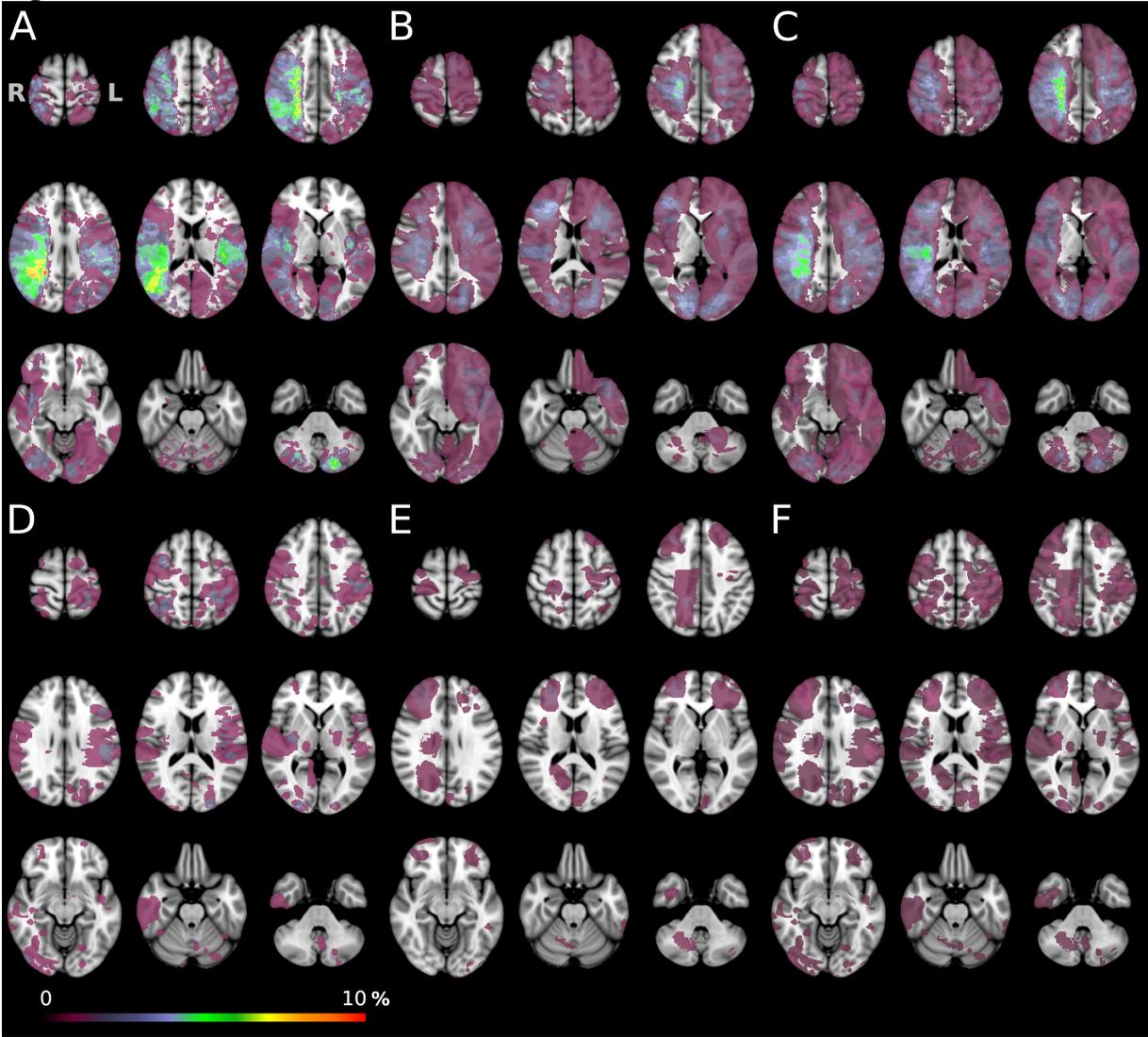


Figure 2

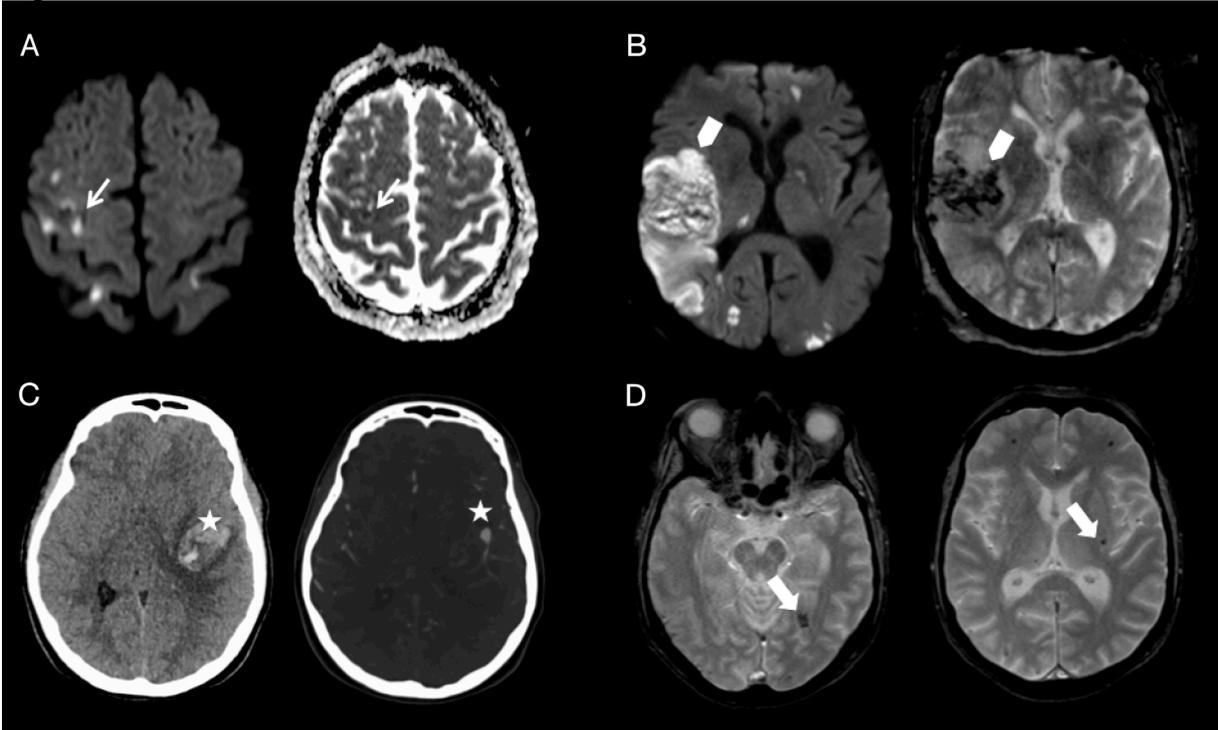


Figure 3

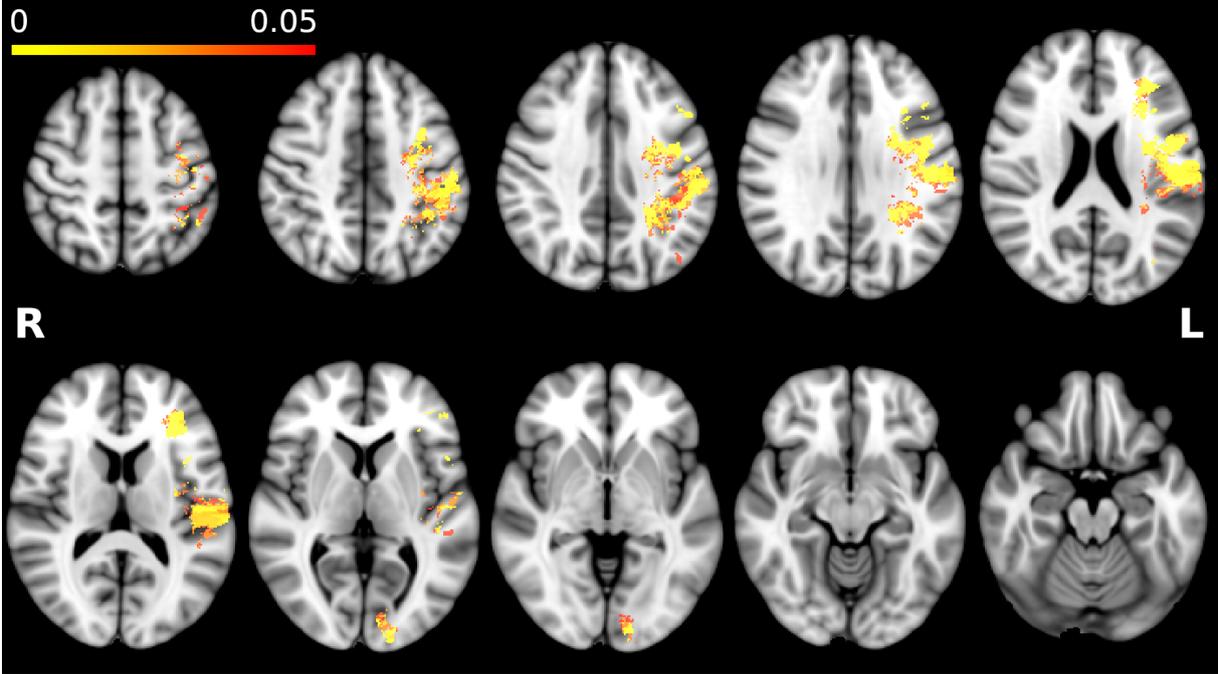


FIGURE LEGENDS

Figure 1: Frequency maps of ischemic lesions based on diffusion weighted imaging (DWI) (A), based on CT (B), and based on both DWI and CT pooled (C). Frequency maps of hemorrhagic lesions based on T2* (D), based on CT (E), and based on both T2* and CT pooled (F). The color bar indicates the frequency of overlapping lesions.

Figure 2: Different patterns of cerebral lesions found in the ICE-COCA population. (A) multiple small ischemic lesions on diffusion weighted imaging (DWI) with restricted apparent diffusion coefficient (thin arrows), (B) territorial infarcts on DWI with hemorrhagic transformation on T2* (arrow heads), (C) intraparenchymal hemorrhage secondary to infectious intracranial aneurysm on CT (stars) and (D) multiple microbleeds on T2* (thick arrows).

Figure 3: Voxel-based lesion symptom mapping of the impact on modified Rankin Scale (mRS) at 6-months overlaid on the T1 MNI-152 atlas. All lesions (ischemic and hemorrhagic) were flipped to the left hemisphere. The color range indicates p-value resulting from Brunner-Menzel testing.

Imaging determinants of Functional Prognosis after severe Endocarditis: A Multicenter observational Study.

Supplemental methods

Registration procedure

The registrations of the diffusion weighted imaging (DWI) images and CT were performed using RegLSM (<http://metavcimap.org/features/software-tools/>). Briefly, DWI images were linearly registered to the native T1 weighted (T1w) image if it was available. Then they were further non-linearly registered to the T1 MNI-152 template. If the T1w image was not available, DWI images were directly registered to the MNI-152. In this process, an age-specific MRI template¹ was used as an intermediate template because most of the patients were elderly. For CT, the same registration method was applied, using a specific registration algorithm². The registration of the T2* weighted (T2*) image was performed using Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library (FSL) 6.0 (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). If the T1w image available, the T2*w image was linearly registered to the native T1w image and further registered to the T1 MNI-152 template. If not available, the T2*w image was non-linearly registered to the T2-MNI template and further registered to the T1-MNI template. All lesions were transformed to the T1-MNI template using the resulting transformation matrix. The quality check of the registration results was performed by comparing the location of the lesion maps on the MNI-152 template to that on the native scan. Manual correction of the lesions was performed if necessary.

Supplemental tables

Supplemental Table I. Timing of surgery in operated patients

	Total population (n=125)	mRS < 3 (n=77)	mRS ≥ 3 (n=48)
Surgery indication			
Cardiogenic shock	11 (9)	6 (8)	5 (10)
Heart failure	12 (10)	7 (9)	5 (10)
Severe regurgitation	34 (27)	19 (25)	15 (31)
Uncontrolled infection	20 (16)	16 (21)	4 (8)
Prevention of embolism	48 (38)	29 (38)	19 (40)
Theoretical timing according to 2015 ESC Guidelines			
Emergency	63 (50)	38 (49)	25 (52)
Urgent	60 (48)	39 (50)	21 (44)
Elective	2 (1)	0 (0)	2 (4)
Real timing of surgery			
In time according to guidelines	62 (50)	34 (44)	28 (58)
Time from diagnosis (days)*	24.8 (±27)	27.6 (±28)	20.4 (±25)

Notes. Unless otherwise specified, data are the number of participants, with percentages in parentheses.

* Data are means ± standard deviation.

ESC indicates European Society of Cardiology.

Supplemental Table II. Variables Associated to functional outcome after surgery based on modified Rankin scale (mRS) at 6 months (Univariate Analysis)

	Total population (n=125)	mRS < 3 (n=77)	mRS ≥ 3 (n=48)	P Value
Patient characteristics				
Age (y)*	58 (±14)	56 (±15)	62 (±11)	0.007
Sex, male	89 (71)	51 (66)	38 (79)	0.120
Previous endocarditis	5/121 (4)	2 (3)	3 (7)	0.301
Previous valve surgery	26 (21)	14 (18)	12 (25)	0.361
Intravenous drug user	13/119 (11)	11 (15)	2 (4)	0.077
Immunodepression	10 (8)	6 (8)	4 (8)	0.914
Diabetes mellitus	34 (27)	15 (20)	19 (40)	0.014
Renal insufficiency	48 (38)	24 (31)	24 (50)	0.035
Care-associated	25 (20)	12 (16)	13 (27)	0.118
Clinical and microbiological features				
SOFA score*	6.7 (±3.5)	6.6 (±3.7)	7 (±3.3)	0.501
Glasgow coma scale score*	12.5 (3.7)	12.7 (±3)	12.2 (±3)	0.472
<i>Staphylococcus Aureus</i>	67 (54)	37 (48)	30 (63)	0.115
Echocardiographic findings				
Aortic valve involved	80 (64)	49 (64)	31 (65)	0.915
Mitral valve involved	68 (54)	42 (55)	26 (55)	0.967
Aortic and mitral involved	44 (35)	28 (36)	16 (33)	0.908
Vegetation	115 (92)	72 (94)	43 (90)	0.432
Vegetation length (mm)*	14 (±11)	15 (±12)	14 (±8)	0.476
Regurgitation ≥3/4	89 (71)	55 (80)	34 (71)	0.757
Brain imaging findings				
MRI	62 (50)	40 (52)	22 (46)	0.506
Contrast injection	108 (86)	69 (90)	39 (81)	0.185
Time from diagnosis (days)*	8 (±16)	8 (±15)	5 (±17)	0.406
Ischemic stroke	96 (77)	56 (73)	40 (83)	0.172
Ischemic volume (mL)*	9.5 (±16)	10 (±18)	8.7 (±13)	0.688
Hemorrhagic transformation	12 (10)	7 (9)	5 (10)	NA
Hemorrhagic transformation volume (mL)*	2 (±2)	2.3 (±2.5)	1.5 (±1)	NA
Hemorrhagic stroke	16 (13)	13 (17)	3 (6)	0.084
Hemorrhagic stroke volume (mL)*	19 (±26)	15 (±20)	34 (±48)	0.571
Total hemorrhagic volume (mL)*	8.4 (±15)	10.6 (±17)	13.7 (±31)	0.797
Subarachnoidal hemorrhage	24 (19)	17 (22)	7 (15)	0.301
Abscess	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0.855
IIA	16 (13)	14 (18)	2 (4)	0.021
Leukopathy	62 (50)	32 (42)	30 (63)	0.023
Microbleed (n)*	5 (±8.6)	5.4 (±9.6)	4.3 (±6.6)	0.586
Volume of eloquent location (mL)*	1.4 (±3)	0.9 (±2.8)	1.1 (±3.2)	0.745

Notes. Unless otherwise specified, data are the number of participants, with percentages in parentheses.

* Data are means \pm standard deviation.

NA non-applicable due to low number of cases

Means for volumes are calculated on the basis of the patients concerned by the event.

MRI indicates magnetic resonance imaging; IIA, infectious intracranial aneurysm.

Supplemental References

1. Rorden, C., Bonilha, L., Fridriksson, J., Bender, B. & Karnath, H.-O. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *NeuroImage* **61**, 957–965 (2012).
2. Kuijf, H. J., Biesbroek, J. M., Viergever, M. A., Biessels, G. J. & Vincken, K. L. Registration of Brain CT Images to an MRI Template for the Purpose of Lesion-Symptom Mapping. in *Multimodal Brain Image Analysis* (eds. Shen, L. et al.) vol. 8159 119–128 (Springer International Publishing, 2013).

4- Références

1. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-893.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-473.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, 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* 2015;36:3075-3128.
4. Garcia-Cabrera E, Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;127:2272-2284.
5. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;39:1474-1481.
6. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-3232.
7. Iung B, Tubiana S, Klein I, et al. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013;44:3056-3062.
8. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial lesion volume is an independent predictor of clinical stroke outcome at day 90: an analysis of the Virtual International Stroke

Trials Archive (VISTA) database. *Stroke* 2012;43:1266-1272.

9. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993.
10. Wu O, Cloonan L, Mocking SJ, et al. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke* 2015.
11. Appleton JP, Woodhouse LJ, Adami A, et al. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke. *Neurology* 2020;94:e439-e452.
12. Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain* 2017;140:158-170.
13. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-2473.
14. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin SM. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:740-747.
15. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012;94:489-495; discussion 496.
16. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-356.
17. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-174.
18. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci* 2003;6:448-450.

19. Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1081-1088.
20. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-289.
21. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke* 2016;47:66-73.
22. Janssen PM, Visser NA, Dorhout Mees SM, Klijn CJ, Algra A, Rinkel GJ. Comparison of telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:137-139.
23. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke* 2017;48:2007-2012.
24. Hess A, Klein I, Jung B, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1579-1584.
25. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:327-336.
26. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2004;292:1823-1830.
27. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1069-1076.
28. Johnston KC, Wagner DP, Wang XQ, et al. Validation of an acute ischemic stroke model: does diffusion-weighted imaging lesion volume offer a clinically significant improvement in prediction of outcome? *Stroke* 2007;38:1820-1825.
29. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, et al. Influence of stroke infarct location on

functional outcome measured by the modified rankin scale. Stroke 2014;45:1695-1702.

30. Duval X, Iung B, Klein I, et al. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. Ann Intern Med 2010;152:497-504, W175.

C. COMPLEMENT DE DISCUSSION

1- Limites de l'étude

Nous avons fait l'hypothèse de travail que l'imagerie des complications neurologiques chez des patients présentant une EI grave était susceptible d'avoir un impact pronostique indépendant sur le handicap à 6 mois, défini par le score de Rankin. Au final, nous n'avons pas identifié de paramètre d'imagerie associé de façon indépendante avec le handicap fonctionnel à 6 mois mais ces résultats doivent être interprétés en gardant à l'esprit les limites de ce travail.

a. Interaction entre les variables

Sur la population totale, le volume de transformation hémorragique et le volume de lésions en localisations éloquentes sont associés au handicap à 6 mois en univarié ($p < 0.001$ et $p = 0.011$ respectivement). Ces paramètres semblent pertinents au vu de la littérature qui rapporte le fait que l'hémorragie cérébrale est plus à risque que l'ischémie dans les EI ⁵⁹. De plus, même si l'impact de la localisation n'avait jamais été étudié dans les EI, plusieurs travaux dans le cadre des AVC non liés à une EI ont rapporté l'importance de la localisation lésionnelle ^{67, 68}. Il est aussi intéressant de constater qu'il y a une tendance à retrouver plus de leucopathie chez les patients ayant un handicap à 6 mois ($p = 0.061$) ce qui rejoindrait les travaux récents dans l'AVC hors EI rapportant une association entre fragilité du cerveau par atteinte microvasculaire et capacité de récupération ⁸⁰. La leucopathie est aussi un paramètre qui ressort en univarié si on se focalise sur les patients opérés ($p = 0.023$).

Néanmoins, ces facteurs ne persistent pas en multivarié où seuls l'âge et la chirurgie sont associés au pronostic dans la population totale, et l'âge et *S. Aureus* dans la population des patients opérés. Il faut noter que les patients qui ont une évolution péjorative et plus de lésions en IRM (volume de transformation hémorragique, volume de lésions en localisation éloquente, leucopathie) sont aussi possiblement moins opérés car les indications opératoires sont en partie conditionnées par l'imagerie (par exemple recommandation de différer la chirurgie en cas d'hémorragie ¹⁰). L'impact potentiel du pattern d'imagerie pourrait donc entrer en interaction avec l'impact de la chirurgie sans pouvoir être totalement dissocié par les analyses multivariées. L'impact de la chirurgie sur l'évolution du patient pourrait ainsi masquer un effet potentiel de certains patterns d'imagerie.

En ce sens, il est intéressant d'observer que dans les analyses de sensibilité conduites en supprimant le fait d'être opéré en multivarié, le volume éloquent reste significatif en multivarié ce qui laisse penser que la localisation des lésions en lien avec l'EI pourrait conditionner le devenir des patients. Il conviendra de re-tester cette hypothèse sur d'autres cohortes de patients avec EI.

La table supplémentaire n°1 comparant les groupes opérés et non-opérés est donnée pour étayer ces éléments de discussion supplémentaire.

On constate que le remaniement hémorragique et les lésions en zone éloquente étaient associés au fait de ne pas être opéré ($p < 0.001$ et $p = 0.002$ respectivement). A l'inverse, les patients présentant une régurgitation valvulaire de haut grade et des AII étaient plus fréquemment opérés ($p = 0.01$ et $p < 0.025$ respectivement) en analyse univariée. L'association de ces différents éléments à la chirurgie peut contribuer à la surreprésentation des AII et des régurgitations de haut grade dans le groupe meilleur pronostic ($mRS < 3$) dans notre analyse principale, et illustrent l'interaction forte avec la chirurgie, qui n'est possiblement pas corrigée totalement par l'analyse multivariée.

Néanmoins, on mentionne à nouveau que de nombreux paramètres d'imagerie (dont les lésions ischémiques ou leurs volumes, les hémorragies primitives ou leurs volumes) ne sont pas différents entre les patients avec bon ($mRS < 3$) ou mauvais ($mRS \geq 3$) pronostic dès les analyses univariées dans la population totale. Ainsi, l'explication d'une interaction potentielle avec la chirurgie, même si elle existe, ne peut pas biaiser tous nos résultats. Chez ces patients graves présentant tous une complication neurologique, il n'y a pas volume d'ischémie ou de volume d'hémorragie primitive qui constitue un facteur péjoratif supplémentaire. Dans le même sens, si on prend uniquement la population des patients opérés (supplemental table 2 de l'article scientifique) il n'y a pas de différence en termes de lésions ischémiques (fréquence, volume) ou d'hémorragies primitives (fréquence, volume) entre les patients avec bon ($mRS < 3$) ou mauvais ($mRS \geq 3$) pronostic.

	Total population (n=192)	surgery (n=125)	no surgery (n=67)	P Value
Patient characteristics				
Age (y)*	60 (±14)	58 (±14)	62 (±15)	0.099
Sex, male	133 (69)	89 (71)	44 (66)	0.429
Previous endocarditis	11/187 (6)	5/121 (4)	6/66 (9)	0.168
Previous valve surgery	50 (26)	26 (21)	24 (36)	0.024
Intravenous drug user	19/184 (10)	13/119 (11)	6/65 (9)	0.718
Immunodepression	21 (11)	10 (8)	11 (16)	0.075
Diabetes mellitus	51 (27)	34 (27)	17 (25)	0.785
Renal insufficiency	76 (40)	48 (38)	28 (42)	0.647
Care-associated	45 (23)	25 (20)	20 (30)	0.125
Clinical and microbiological features				
SOFA score*	7.7 (±4)	6.7 (±3.5)	9.5 (±4.4)	0.001
Glasgow coma scale score*	11.7 (±4)	12.5 (±4)	10 (±4)	0.001
<i>Staphylococcus Aureus</i>	104 (54)	67 (54)	37 (55)	0.830
Echocardiographic findings				
Aortic valve involved	125 (65)	80 (64)	45 (67)	0.661
Mitral valve involved	106 (55)	68 (54)	38 (57)	0.758
Aortic and mitral involved	66 (34)	44 (35)	22 (33)	0.760
Vegetation	174 (91)	115 (92)	59 (88)	0.372
Vegetation length (mm)*	16 (±10.2)	15 (±10)	17 (±10)	0.281
Regurgitation ≥3/4	115 (60)	89 (78)	26 (47)	0.001
Outcome				
Death at 6 months	76 (40)	23 (18)	53 (79)	<0.001
Brain imaging findings				
MRI	90 (47)	62 (50)	28 (42)	0.301
Contrast injection	160 (83)	108 (86)	52 (78)	0.119
Time from diagnosis (days)*	6 (±21)	7 (±16)	5 (±28)	0.577
Ischemic stroke	143 (75)	96 (77)	47 (70)	0.314
Ischemic volume (mL)*	15.3 (±33)	10 (±16)	27 (±52)	0.027
Hemorrhagic transformation	20 (10)	12 (10)	8 (12)	0.613
Hemorrhagic transformation volume (mL)*	5.6 (±11)	2 (±2)	11 (±16)	<0.001
Hemorrhagic stroke	30 (16)	16 (13)	14 (21)	0.141
Hemorrhagic stroke volume (mL)*	14.6 (±21)	19 (±26)	10 (±12)	0.253
Total hemorrhagic volume (mL)*	11 (±18)	12 (±22)	10.4 (±13)	0.818
Subarachnoidal hemorrhage	38 (20)	24 (19)	14 (21)	0.779
Abscess	3 (2)	3 (2)	0 (0)	0.201
IIA	18 (9)	16 (13)	2 (3)	0.025
Leukopathy	97 (51)	62 (50)	35 (52)	0.727
Microbleed (n)*	4 (7.5)	5 (8.6)	1.7 (3.1)	0.009
Volume of eloquent location (mL)*	2.9 (±7)	1 (±3)	4.5 (±9)	0.002

Table supplémentaire n°1. Caractéristiques des patients et variables associées à la chirurgie.

b. VLSM

Les cartographies de VLSM ont été obtenues à partir des imageries de 144 patients qui ont pu subir la procédure de recalage et d'analyse. Nous avons utilisé à la fois les lésions ischémiques et hémorragiques pour construire la variable appelée « volume éloquent ». Cependant, cette variable est construite puis testée sur la même population, ce qui constitue un biais statistique favorisant le fait de retrouver une association significative. Il aurait fallu idéalement séparer la cohorte en deux afin construire cette variable sur une partie de la population, puis de tester son éventuel impact pronostic sur une cohorte de validation indépendante, pour s'affranchir de ce biais. Cependant la taille limitée de notre cohorte concernant des patients très sélectionnés et le nombre d'imageries disponibles pour le VLSM ne nous a pas permis d'adopter cette démarche.

Il est aussi important de noter que la méthode de VLSM permet de calculer un Z-score quantifiant l'association entre la lésion d'un voxel donné et un score clinique uniquement si au moins 10 patients présentent une lésions dans le voxel d'intérêt. Ceci permet de tester l'existence ou non d'une différence significative sur le score clinique entre un groupe d'au moins $n=10$ (avec lésion dans le voxel étudié) et l'autre partie de la population (sans lésion dans le voxel étudié). Le test statistique (Brunner-Munzel) ne peut pas être conduit de façon fiable si un groupe est inférieur à $n=10$. Etant donné le caractère aléatoire de la localisation des lésions liées à une EI du fait du mécanisme cardio-embolique, beaucoup de voxels ne répondent pas à cette condition et n'ont pas pu être testés. Afin de limiter cet effet nous avons étudié conjointement toutes les lésions (ischémiques et/ou hémorragiques). Cette hétérogénéité des lésions retrouvées dans les EI représente une difficulté pour le VLSM, qui est une procédure habituellement utilisée pour étudier l'impact fonctionnel de processus physiopathologiques plus homogènes.

Nous avons aussi « basculé » toutes les lésions du côté gauche de façon à augmenter artificiellement le nombre de voxels touchés pour que le maximum de voxels puissent être lésés chez au moins 10 patients. Cette procédure est classique ⁸¹ mais conduit à créer des cartes symétriques (les zones éloquentes calculées d'un côté étant ensuite rebasculées de façon symétrique pour avoir des valeurs de Z-score sur le cerveau total). Hors l'impact fonctionnel du cerveau droit et du cerveau gauche n'est pas véritablement équivalent mais ne peut pas être pris en compte.

L'étude de ce type de carte de localisation sur des populations encore plus importantes pourrait être intéressant pour s'affranchir de ces biais.

c. Sévérité

Le nombre de sujets étant décédés dans la cohorte principale était élevé à 40% à six mois. Ces patients décédés avaient un mRS à 6 par définition. Ainsi, une partie importante du groupe mauvais pronostic ($mRS \geq 3$) représentait en réalité les patients décédés, et non des patients avec séquelles neurologiques importantes comme le montre la figure supplémentaire n°1 ci-dessous.

Les catégories 4 et 5 de mRS, représentant les patients vivants avec séquelles neurologiques graves (perte de la marche, dépendance) étaient sous-représentés par rapport aux patients décédés ($mRS=6$). Le seuil de $mRS \geq 3$ avait été choisi car il semblait cliniquement pertinent pour définir un seuil de handicap grave (perte de la marche) et décrire la population. La sous-représentation des mRS 4 et 5 a limité notre capacité à décrire l'éventail des complications en termes de handicap et de trouver une association avec l'imagerie dans cette population particulièrement sévère.

Il est probable que le décès ne soit pas toujours lié à l'atteinte neurologique ce qui limite également notre capacité à retrouver une association entre les lésions cérébrales et le mRS. En effet, dans la population des EI graves en réanimation, de nombreux décès sont d'origine cardiaque (insuffisance cardiaque réfractaire) ou liés au sepsis (choc septique), plutôt que liés aux complications neurologiques.

A ce titre, notre travail se rapproche d'une étude sur la mortalité. Les paramètres étudiés, notamment la localisation et la leucopathie, doivent impacter plus la sévérité clinique que véritablement la mortalité et il serait intéressant de conduire ce type de travail chez des patients moins sévères.

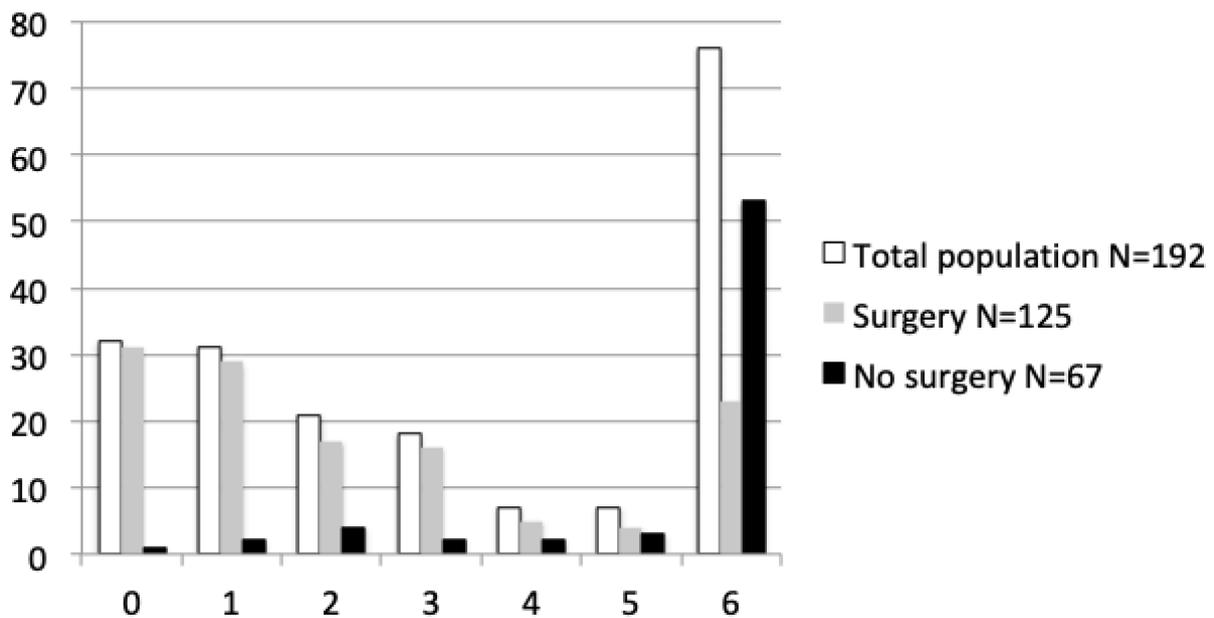


Figure supplémentaire n°1: Répartition des scores de Rankin dans la population générale, chez les patients opérés et les patients non-opérés.

2- Perspectives

Notre étude d'imagerie s'intègre dans une collaboration plus large visant à établir le bénéfice et le délai idéal de la chirurgie cardiaque chez les patients présentant une EI grave avec complications neurologiques. La chirurgie reste controversée chez ces patients, essentiellement du fait de l'absence d'essai clinique randomisé, quasiment impossible à réaliser dans cette situation. En effet, il n'est pas acceptable du point de vue éthique d'écarter des patients de la chirurgie pour constituer un bras « traitement médical seul » contre un bras « traitement chirurgical » dans un essai randomisé. Les indications chirurgicales sont donc basées actuellement sur des études observationnelles et des accords d'experts, dans lesquels le biais de sélection est important ⁸².

Seul un essai randomisé de 2012 comparant la chirurgie précoce au traitement médical seul montrant un bénéfice de la chirurgie précoce est disponible dans la littérature, mais les patients étaient peu sévères, et n'avaient pas tous de complications neurologiques ⁶⁴.

Des études complémentaires utilisant des méthodes statistiques avec des scores de propension ont donc été conduites pour contourner la difficulté de mettre en place des essais randomisés.

Le score de propension représente la probabilité de bénéficier d'une chirurgie valvulaire en tenant compte des paramètres de confusion.

L'ajustement sur ce score permet ensuite de diminuer le biais de sélection lié au design observationnel de l'étude, et d'obtenir un niveau de preuve considéré meilleur que les études observationnelles classiques, juste en dessous du niveau de preuve de l'essai randomisé.

Les études de propension sont également sujettes à des biais particuliers⁸²: Le biais de traitement lié à la survie correspond au fait que les patients qui ne meurent pas initialement ont plus de chance de bénéficier de la chirurgie car il y a plus de temps pour prendre la décision de les opérer par rapport à ceux qui sont décédés plus tôt. Ce biais peut être réduit dans les analyses en ajustant sur la durée de suivi ou en considérant la chirurgie comme une covariable temps-dépendante⁸³. L'autre aspect à prendre en compte correspond aux biais dits cachés qui sont les caractéristiques du patient qui affectent à la fois la décision d'opérer et la survie, comme des comorbidités importantes⁸⁴.

A ce jour, moins d'une dizaine d'études utilisant des scores de propension a été publiée depuis les années 1990, dans la population générale des EI, sans tri sur des critères de gravité ou sur des complications neurologiques, avec des résultats parfois contradictoires sur le bénéfice éventuel de la chirurgie, liés aux biais cités précédemment⁸².

Une étude utilisant un score de propension focalisée sur les patients présentant des complications neurologiques est donc en cours, afin de déterminer le bénéfice de la chirurgie dans cette population présentant des critères de gravité supplémentaires.

D. BIBLIOGRAPHIE

1. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Primers*. déc 2016;2(1):16059.
2. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*. 14 oct 2019;40(39):3222-32.
3. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 9 mars 2009;169(5):463.
4. Bin Abdulhak AA, Baddour LM, Erwin PJ, Hoen B, Chu VH, Mensah GA, et al. Global and Regional Burden of Infective Endocarditis, 1990–2010: A Systematic Review of the Literature. *gh*. 1 mars 2014;9(1):131.
5. Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J-F, Le Moing V, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 2012;59(22):1968-76.
6. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology*. mai 2015;65(19):2070-6.
7. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*. 3 juill 2018;320(1):72.
8. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *The Lancet*. févr 2016;387(10021):882-93.
9. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 1 avr 2000;30(4):633-8.
10. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
11. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management Considerations in Infective Endocarditis: A Review. *JAMA*. 3 juill 2018;320(1):72.
12. Cantier M, Mazighi M, Klein I, Desilles JP, Wolff M, Timsit JF, et al. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: Recent Findings. *Curr Infect Dis Rep*. nov 2017;19(11):41.
13. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, Livi U, Renzulli A, Lucà F, et al. Emergency Surgery for Native Mitral Valve Endocarditis: The Impact of Septic and Cardiogenic Shock. *The Annals of Thoracic Surgery*. mai 2012;93(5):1469-76.
14. Wolff M, Mourvillier B, Sonneviller R, Timsit J-F. My paper 10 years later: infective endocarditis in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. déc 2014;40(12):1843-52.
15. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Höfer D, Poewe W, et al. Neurological Outcome of Septic Cardioembolic Stroke After Infective Endocarditis. *Stroke*. août 2006;37(8):2094-9.
16. Thuny F, Avierinos J-F, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta J-P, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective

- endocarditis: a prospective multicentre study. *European Heart Journal*. 1 mai 2007;28(9):1155-61.
17. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, Matschke K, Tugtekin S-M. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. juin 2014;18(6):740-7.
 18. Sonnevile R, Mirabel M, Hajage D, Tubach F, Vignon P, Perez P, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: The ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study*: *Critical Care Medicine*. juin 2011;39(6):1474-81.
 19. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, Fuisz A, Mark AS, Lin M, et al. Subclinical Brain Embolization in Left-Sided Infective Endocarditis: Results From the Evaluation by MRI of the Brains of Patients With Left-Sided Intracardiac Solid Masses (EMBOLISM) Pilot Study. *Circulation*. 18 août 2009;120(7):585-91.
 20. Hess A, Klein I, Iung B, Lavallée P, Ilic-Habensus E, Dornic Q, et al. Brain MRI Findings in Neurologically Asymptomatic Patients with Infective Endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol*. août 2013;34(8):1579-84.
 21. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Vittoz J-P, Tahon F, Eker OF, et al. Cerebral imaging in infectious endocarditis: A clinical study. *Infectious Diseases*. 3 mars 2016;48(3):235-40.
 22. Klein I, Iung B, Labreuche J, Hess A, Wolff M, Messika-Zeitoun D, et al. Cerebral Microbleeds Are Frequent in Infective Endocarditis: A Case-Control Study. *Stroke*. nov 2009;40(11):3461-5.
 23. Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective Endocarditis at Autopsy: A Review of Pathologic Manifestations and Clinical Correlates. *Medicine*. mai 2012;91(3):152-64.
 24. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute Ischemic Stroke Patterns in Infective and Nonbacterial Thrombotic Endocarditis: A Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Study. *Stroke*. mai 2002;33(5):1267-73.
 25. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, Sawa Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Acute Ischemic Brain Lesions in Infective Endocarditis: Incidence, Related Factors, and Postoperative Outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):155-62.
 26. Lee S-J, Oh S-S, Lim D-S, Na C-Y, Kim J-H. Clinical significance of cerebrovascular complications in patients with acute infective endocarditis: a retrospective analysis of a 12-year single-center experience. *BMC Neurol*. déc 2014;14(1):30.
 27. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, Navia J, Gordon S, Shrestha N, et al. Association of Vegetation Size With Embolic Risk in Patients With Infective Endocarditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 avr 2018;178(4):502.
 28. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, et al. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: An analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *American Heart Journal*. déc 2007;154(6):1086-94.
 29. Merkler AE, Chu SY, Lerario MP, Navi BB, Kamel H. Temporal relationship between infective endocarditis and stroke. *Neurology*. 11 août 2015;85(6):512-6.
 30. Duval X. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis: A Prospective Study. *Ann Intern Med*. 20 avr 2010;152(8):497.
 31. Masuda J, Yutani C, Waki R, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke*. juin 1992;23(6):843-50.

32. Cantier M, Sabben C, Adle-Biasette H, Louedec L, Delbosc S, Desilles J-P, et al. Neurologic Complications of Infective Endocarditis: A Joint Model for a Septic Thromboembolism and Inflammatory Small Vessel Disease. *Critical Care Medicine*. août 2019;47(8):e685-92.
33. Haller S, Vernooij MW, Kuijter JPA, Larsson E-M, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. avr 2018;287(1):11-28.
34. Charidimou A, Shams S, Romero JR, Ding J, Veltkamp R, Horstmann S, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *International Journal of Stroke*. juill 2018;13(5):454-68.
35. Klein I, Iung B, Wolff M, Brochet E, Longuet P, Laissy J-P, et al. Silent T2* cerebral microbleeds: A potential new imaging clue in infective endocarditis. *Neurology*. 5 juin 2007;68(23):2043-2043.
36. Klein I, Iung B, Labreuche J, Hess A, Wolff M, Messika-Zeitoun D, et al. Cerebral Microbleeds Are Frequent in Infective Endocarditis: A Case-Control Study. *Stroke*. nov 2009;40(11):3461-5.
37. Malhotra A, Schindler J, Mac Groy B, Chu SY, Youn TS, Matouk C, et al. Cerebral Microhemorrhages and Meningeal Siderosis in Infective Endocarditis. *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(1-2):59-67.
38. Subramaniam S, Puetz V, Dzialowski I, Barber PA. Cerebral microhemorrhages in a patient with mycotic aneurysm: Relevance of T2-GRE imaging in SBE. *Neurology*. 14 nov 2006;67(9):1697-1697.
39. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Kitagawa K. Relations of Blood Inflammatory Marker Levels With Cerebral Microbleeds. *Stroke*. nov 2011;42(11):3202-6.
40. Kanno S, Thomas SV, Nair S, Sarma PS. Proposed diagnostic criteria for intracranial infectious aneurysms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 août 2008;79(8):943-6.
41. Hamisch CA, Mpotsaris A, Timmer M, Reiner M, Stavrinou P, Brinker G, et al. Interdisciplinary Treatment of Intracranial Infectious Aneurysms. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42(5-6):493-505.
42. Alawieh A, Chaudry MI, Turner RD, Turk AS, Spiotta AM. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *J NeuroIntervent Surg*. juill 2018;10(7):708-16.
43. Cho S-M, Marquardt RJ, Rice CJ, Buletko AB, Zhang LQ, Khoury J, et al. Cerebral microbleeds predict infectious intracranial aneurysm in infective endocarditis. *Eur J Neurol*. juill 2018;25(7):970-5.
44. Cho S-M, Rice C, Marquardt RJ, Zhang LQ, Khoury J, Thatikunta P, et al. Magnetic Resonance Imaging Susceptibility-Weighted Imaging Lesion and Contrast Enhancement May Represent Infectious Intracranial Aneurysm in Infective Endocarditis. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(3-4):210-6.
45. John S, Walsh KM, Hui FK, Sundararajan S, Silverman S, Bain M. Dynamic Angiographic Nature of Cerebral Mycotic Aneurysms in Patients With Infective Endocarditis. *Stroke* [Internet]. janv 2016 [cité 7 août 2020];47(1).
46. Rice CJ, Cho S-M, Marquardt RJ, Zhang LQ, Khoury J, Hardman J, et al. Clinical course of infectious intracranial aneurysm undergoing antibiotic treatment. *Journal of the Neurological Sciences*. août 2019;403:50-5.
47. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *The Lancet Infectious Diseases*. nov

- 2006;6(11):742-8.
48. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice J-P, Aymard A, Mounayer C, Lot G, et al. Endovascular Treatment of Cerebral Mycotic Aneurysms. *Radiology*. févr 2002;222(2):389-96.
 49. Graff-Radford J, Fugate JE, Klaas J, Flemming KD, Brown RD, Rabinstein AA. Distinguishing clinical and radiological features of non-traumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol*. mai 2016;23(5):839-46.
 50. Chukwudelunzu FE, Brown RD, Wijdicks EFM, Steckelberg JM. Subarachnoid haemorrhage associated with infectious endocarditis: case report and literature review. *Eur J Neurol*. juill 2002;9(4):423-7.
 51. Yoshioka D, Toda K, Sakaguchi T, Okazaki S, Yamauchi T, Miyagawa S, et al. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 1 juin 2014;45(6):1082-8.
 52. Fujimoto T, Morofuji Y, Matsunaga Y, Horie N, Izumo T, Tateishi Y, et al. Early Diagnosis of Infective Endocarditis by Brain T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Circ J*. 2018;82(2):464-8.
 53. Forman R, Connors JJ, Song SY, John S, Garg R, Harris J, et al. The Spectrum of Nontraumatic Convexity Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. déc 2019;28(12):104473.
 54. Asif T, Mohiuddin A, Hasan B, Masoud A. Infective Endocarditis Presenting as Subarachnoid Hemorrhage: An Appeal for Caution. *Cureus [Internet]*. 19 avr 2017 [cité 7 août 2020];
 55. Valenzuela I, Hunter MD, Sundheim K, Klein B, Dunn L, Sorabella R, et al. Clinical risk factors for acute ischaemic and haemorrhagic stroke in patients with infective endocarditis: Risk factors for stroke in endocarditis. *Intern Med J*. sept 2018;48(9):1072-80.
 56. Shih RY, Koeller KK. Bacterial, Fungal, and Parasitic Infections of the Central Nervous System: Radiologic-Pathologic Correlation and Historical Perspectives: *From the Radiologic Pathology Archives*. *RadioGraphics*. juill 2015;35(4):1141-69.
 57. Saberi A, Neurosciences Research Center, Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran., Roudbary S-A, Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran., Ghayeghran A, Department of Neurology, Poursina Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran., et al. Diagnosis of Meningitis Caused by Pathogenic Microorganisms Using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review. *BCN*. 1 mars 2018;9(2):73-86.
 58. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective Endocarditis with Symptomatic Cerebral Complications: Contribution of Cerebral Magnetic Resonance Imaging. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):327-36.
 59. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Nouredine M, Plata A, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis. :21.
 60. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. :4.
 61. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Reliability of the Modified Rankin Scale: A Systematic Review. *Stroke*. oct 2009;40(10):3393-5.
 62. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. juill 2017;48(7):2007-12.
 63. Selton-Suty C, Goehringer F, Venner C, Thivilier C, Huttin O, Hoen B. Complications et

- pronostic de l'endocardite infectieuse. *La Presse Médicale*. mai 2019;48(5):532-8.
64. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, Sun BJ, Kim D-H, Yun S-C, et al. Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 28 juin 2012;366(26):2466-73.
 65. Vogt G, Laage R, Shuaib A, Schneider A. Initial Lesion Volume Is an Independent Predictor of Clinical Stroke Outcome at Day 90: An Analysis of the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) Database. *Stroke*. mai 2012;43(5):1266-72.
 66. Baird AE, Dambrosia J, Janket S-J, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, et al. A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *The Lancet*. juin 2001;357(9274):2095-9.
 67. Johnston KC, Wagner DP, Wang X-Q, Newman GC, Thijs V, Sen S, et al. Validation of an Acute Ischemic Stroke Model: Does Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume Offer a Clinically Significant Improvement in Prediction of Outcome? *Stroke*. juin 2007;38(6):1820-5.
 68. Menezes NM, Ay H, Wang Zhu M, Lopez CJ, Singhal AB, Karonen JO, et al. The Real Estate Factor: Quantifying the Impact of Infarct Location on Stroke Severity. *Stroke*. janv 2007;38(1):194-7.
 69. Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, Guttmann CRG, Sagnier S, Renou P, et al. Early Fiber Number Ratio Is a Surrogate of Corticospinal Tract Integrity and Predicts Motor Recovery After Stroke. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1053-9.
 70. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci*. mai 2003;6(5):448-50.
 71. Karnath H-O, Sperber C, Rorden C. Mapping human brain lesions and their functional consequences. *NeuroImage*. janv 2018;165:180-9.
 72. Wu O, Cloonan L, Mocking SJT, Bouts MJRJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, et al. Role of Acute Lesion Topography in Initial Ischemic Stroke Severity and Long-Term Functional Outcomes. *Stroke*. sept 2015;46(9):2438-44.
 73. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, Hilgetag CC, Golsari A, Siemonsen S, et al. Influence of Stroke Infarct Location on Functional Outcome Measured by the Modified Rankin Scale. *Stroke*. juin 2014;45(6):1695-702.
 74. Biesbroek JM, Kuijf HJ, Weaver NA, Zhao L, Duering M, Meta VCI Map Consortium, et al. Brain Infarct Segmentation and Registration on MRI or CT for Lesion-symptom Mapping. *JoVE*. 25 sept 2019;(151):59653
 75. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet Neurology*. mai 2013;12(5):483-97.
 76. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*. août 1987;149(2):351-6.
 77. Rudilosso S, San Román L, Blasco J, Hernández-Pérez M, Urra X, Chamorro Á. Evaluation of white matter hypodensities on computed tomography in stroke patients using the Fazekas score. *Clinical Imaging*. nov 2017;46:24-7.
 78. Appleton JP, Woodhouse LJ, Adami A, Becker JL, Berge E, Cala LA, et al. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke. *Neurology*. 4 févr 2020;94(5):e439-52.
 79. Ryu W-S, Woo S-H, Schellingerhout D, Jang MU, Park K-J, Hong K-S, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain*. janv 2017;140(1):158-70.
 80. Sagnier S, Catheline G, Dilharreguy B, Linck P-A, Coupé P, Munsch F, et al. Normal-Appearing White Matter Integrity Is a Predictor of Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*. févr 2020;51(2):449-56.

81. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, Bigourdan A, Guttman CharlesR, Debruxelles S, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):66–73.
82. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet*. 2012 Mar;379(9819):965–75.
83. Sy RW, Bannon PG, Bayfield MS, Brown C, Kritharides L. Survivor Treatment Selection Bias and Outcomes Research: A Case Study of Surgery in Infective Endocarditis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Sep;2(5):469–74.
84. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, Lasca O, Naber C, Fowler VG, et al. Analysis of the Impact of Early Surgery on In-Hospital Mortality of Native Valve Endocarditis: Use of Propensity Score and Instrumental Variable Methods to Adjust for Treatment-Selection Bias. *Circulation*. 2010 Mar 2;121(8):1005–13.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.

Paramètres d'imagerie déterminant le pronostic fonctionnel après une endocardite grave : une étude observationnelle multicentrique rétrospective.

Objectif : Décrire les complications neurologiques en imagerie chez les patients présentant une endocardite infectieuse (EI) grave, et déterminer leur impact sur le pronostic fonctionnel.

Méthodes : 192 patients admis en soins intensifs dans 7 centres de référence avec une EI du cœur gauche et des complications neurologiques ont été inclus. Tous ont bénéficié d'une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) à l'admission pour quantifier le type de lésion, leur volume et leur localisation par voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM). Des régressions logistiques uni- et multivariées ont été utilisées pour déterminer l'influence des paramètres d'imagerie et des autres variables sur le score de Rankin (mRS) à 6 mois dans l'ensemble de la cohorte et chez les patients opérés.

Résultats : Les lésions ischémiques étaient les plus fréquentes (75%, volume moyen 15.3±33ml), suivies des microsaignements (50%, nombre moyen 4±7.5), des hémorragies sous arachnoïdiennes (20%), des AVC hémorragiques (16%) et des transformations hémorragiques (10%). Les volumes plus élevés de transformation hémorragique, de leucopathie et de localisations en zone éloquentes étaient associés à un plus mauvais mRS à 6 mois en analyse univariée. En analyse multivariée, ces paramètres d'imagerie n'étaient plus associés au mRS qui dépendait essentiellement de l'âge (OR=1.03 [1.004-1.06], $P=0.023$) et de la chirurgie cardiaque (OR=0.06 [0.02, 0.16], $P<0.001$) dans l'ensemble de la cohorte ; et de l'âge (OR=1.04 [1.01-1.08], $P=0.015$) et de l'atteinte à *Staphylococcus Aureus* (OR=2.86 [1.19-6.89], $P=0.02$) chez les opérés.

Conclusions: Dans cette cohorte de patients présentant une EI grave avec complications neurologiques, il n'y avait pas de pattern d'imagerie associé avec le mRS à 6 mois.

Mots clés : Endocardite infectieuse, imagerie, AVC, VLSM, pronostic.

Imaging determinants of Functional Prognosis after severe Endocarditis: A Multicenter observational Study.

Purpose : To provide an imaging phenotype of the cerebral complications in critically-ill patients with IE and to look whether a specific pattern could convey prognosis information.

Methods : 192 patients admitted in intensive care unit for a severe definite left IE with neurological complications were included from 7 tertiary centers. All of them were explored with cerebral imaging (MRI or CT) at admission to quantify the types of lesions, their volumes and their locations by using voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM). We used uni- and multivariate logistic regression to study the influence of imaging features together with the other prognostic variables on the 6 month modified Rankin scale (mRS) in the all cohort and in patients who underwent cardiac surgery.

Results : Ischemic lesions were the most frequent findings (75%, mean volume 15.3±33ml) followed by microbleed (50%, mean number 4±7.5), subarchnoidal hemorrhage (20%), hemorrhagic stroke (16%) and hemorrhagic transformation (10%). Higher volume of hemorrhagic transformation, higher leucopathy and involvement of specific locations comprising the motor pathway from VLSM were associated with the worst 6 month mRS in univariate analyses. In multivariate analyses, no such specific imaging pattern persisted as independent predictor of mRS that was mainly driven by age (OR=1.03 [1.004-1.06], $P=0.023$) and cardiac surgery (OR=0.06 [0.02, 0.16], $P<0.001$) in the all cohort, and by age (OR=1.04 [1.01-1.08], $P=0.015$) and *Staphylococcus Aureus* germ (OR=2.86 [1.19-6.89], $P=0.02$) in operated patients.

Conclusions : In a cohort of severely ill IE patients with neurological complications in all of them, a specific imaging pattern could not be highlighted as more pejorative than another.

Keywords : Infective endocarditis, imaging, stroke, VLSM, prognosis

DISCIPLINE : Radiodiagnostic et imagerie médicale

UNIVERSITE DE BORDEAUX – 146 Rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX cedex