

# Facteurs pronostiques de mortalité au cours de l'endocardite infectieuse en Tunisie.

## Prognostic factors of mortality during infectious endocarditis in Tunisia.

Rim Hentati, Rami Tlili, Fares Azaiez, Fatma Zouari, Soufien Zayed, Aida Mokaddem, Youssef Ben Ameer

Service de cardiologie de l'hôpital Mongi Slim - La Marsa

### Résumé

**Objectif :** L'endocardite infectieuse reste un sujet d'actualité de part sa fréquence élevée et son pronostic réservé. Notre but est de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité au cours de l'endocardite infectieuse.

**Méthodes:** Etude rétrospective de 75 cas d'endocardites infectieuses colligés entre les années 2008 et 2018

**Résultats :** Quarante-sept patients étaient de sexe masculin, soit un sex-ratio de 1.67. L'âge moyen était de  $51 \pm 18$  ans. Les complications étaient observées chez 41 patients ; cardiaques chez 38 patients (50.6%), emboliques chez 33 patients (44%), infectieuses chez 27 patients (36%), rénales chez 26 patients (34.6%) et neurologique chez 22 patients (29.3%). Cinquante-deux patients (69.3%) étaient opérés : 21 en urgence et 31 en différé. La mortalité globale était de 24%. L'étude analytique a conclu que : la localisation de l'endocardite sur prothèse mitrale ( $p=0.01$ ), la fièvre persistante ( $p=0.003$ ) et la durée de l'antibiothérapie ( $p=0.002$ ) étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité.

**Conclusion :** L'endocardite infectieuse est une pathologie sévère. Son pronostic demeure sombre et ne pourra s'améliorer que par une prise en charge précoce et une antibiothérapie adaptée.

### Mots-clés

Endocardite infectieuse, antibiothérapie, chirurgie, complications, pronostic.

### Summary

**Introduction:** Despite great medical progress, infective endocarditis (IE) remains a serious infection with a high frequency and a poor prognosis.

**Aim:** To determine the predictive factors of mortality during IE.

**Methods:** We conducted a retrospective study of medical records of patients treated for infective endocarditis between 2008 and 2018 in our department. We included patients with definite IE according to the modified Duke criteria.

**Results:** Seventy-five patients were included; forty-seven were male, with a sex ratio of 1.67. The mean age was  $51 \pm 18$  years. The complications were observed in 54.7% of cases: cardiac in 50.7%, embolic in 44%, infectious in 36%, renal in 34.7% and neurological in 29.3%. Fifty-two patients (69.3%) were operated on. An emergency surgery was needed in 28% of these cases. The overall mortality was 24%. The analytical study concluded that: the location of endocarditis on mitral prosthesis ( $p = 0.01$ ), persistent fever ( $p = 0.003$ ) and duration of antibiotic therapy ( $p = 0.002$ ) were independent risk factors for mortality.

**Conclusion:** Infective endocarditis is a serious condition. Her prognoses remain poor. Thus, a multidisciplinary approach should be considered for optimal care and management of patients with the aim of improving their survival.

### Keywords

Infectious endocarditis, antibiotic therapy, surgery, complications, prognosis.

### Correspondance

Rima Hentati

Service de cardiologie de l'hôpital MONGI SLIM LA MARSA

Mail : hentati68@yahoo.fr

## INTRODUCTION

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse (EI) a été révolutionné par le développement des techniques microbiologiques permettant la mise en évidence de nouveaux agents pathogènes et le développement des techniques d'imagerie notamment l'échographie cardiaque mais cette pathologie reste encore grevée d'une morbi- mortalité élevée.

Le but de notre travail est de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité globale chez ses patients.

## MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive, incluant les patients hospitalisés de septembre 2008 à septembre 2018 ayant une endocardite infectieuse sur valve native, prothèse ou sonde endocavitaire (pace maker ou défibrillateur automatique implantable). Les données collectées comprenaient les caractéristiques démographiques des patients, les Bilans cliniques, biologiques, bactériologiques et échocardiographiques. Les données comprenaient aussi, l'évolution initiale et tardive. Au cours de notre étude nous avons effectué un suivi à 1 an. Nous avons procédé à une analyse statistique des données saisies par un logiciel SPSS version 22.0. Nous avons relevé les facteurs de risque de mortalité par une analyse univariée puis multivariée en utilisant comme modèle la régression logistique. En analyse univariée, l'étude de la courbe de sensibilité/spécificité (la courbe de « receiver operating characteristic » ou courbe de « ROC ») a été utilisée pour les variables quantitatives. Le seuil de signification a été fixé à 0.05 dans tous les tests statistiques.

## RÉSULTATS

Notre étude comportait 75 patients dont le diagnostic d'endocardite infectieuse était certain. Les patients de notre population étaient répartis en 47 hommes (soit 62,7%) et 28 femmes (soit 37,3%) avec un sex ratio de 1.67. L'âge moyen des patients était de 51±18 ans avec des extrêmes de 15 et 93 ans.

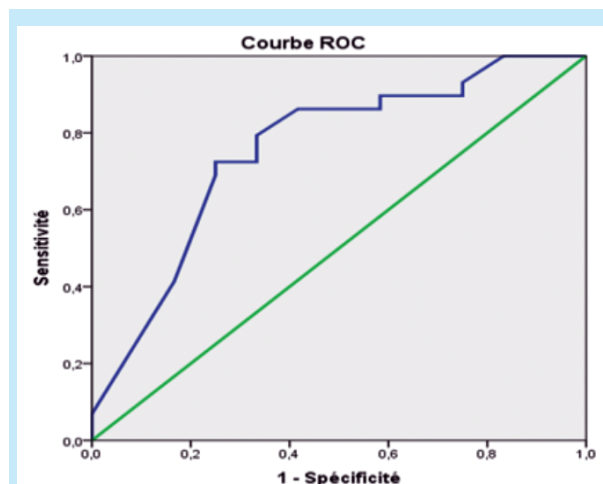
Le traitement antibiotique était administré à tous les patients. La durée moyenne d'antibiothérapie était estimée à 33jours ±11 avec un minimum de 10 jours et maximum de 54 jours. Le traitement antibiotique était probabiliste chez 52 patients soit 69.3%. Il était adapté à l'antibiogramme à chaque fois les hémocultures étaient positives soit chez 23 patients (30.7%). Un contrôle systématique de la fonction rénale était réalisé chez tous les patients sous aminoside. Des complications relatives aux antibiotiques étaient observées chez 17 patients (22.6%) : 2 cas d'allergie aux bêtalactamines, un cas d'allergie sévère à la vancomycine, 4 cas de fièvre

aux antibiotiques (rifampicine) et 10 cas d'aggravation de la fonction rénale sous double association gentamycine et vancomycine. L'évolution était favorable sans aucune complication chez 34 patients (45%), avec apyrexie durable. De nombreuses complications étaient détectées au cours de l'hospitalisation, chez 41 patients (55%). Les principales complications notées étaient : les complications cardiaques observées chez 38 patients (50.6%), emboliques chez 33 patients (44%), infectieuses chez 27 patients (36%), rénales chez 26 patients (34.6%) et neurologiques chez 22 patients (29.4%). La chirurgie était indiquée chez 52 patients (69.33%). Une chirurgie urgente était réalisée chez 21 patients (28%). Ses indications étaient hémodynamiques pures chez 10 patients (13.3%), emboliques pures chez 4 patients (5.3%), infectieuses pures chez 3 patients (4%) et mixtes chez 4 patients (5.3%) associant une indication hémodynamique et septique chez deux patients (2.6%) et une indication embolique et septique chez les deux autres (2.6%). La chirurgie différée était indiquée devant la persistance, après la cure d'antibiothérapie, d'une valvulopathie sévère avec retentissement cardiaque chez 29 patients (38.6%) et de végétations de taille importante chez 2 patients (2.6%). Le geste chirurgical a consisté en un remplacement valvulaire mitral (RVM) chez 22 patients (29.3%), un remplacement valvulaire aortique (RVAo) chez 14 patients (18.6%) et un remplacement mitro-aortique chez 8 patients (10.6%). Une ablation de matériel étranger (pace maker et défibrillateur) chez 8 patients (10.6%). Aucun cas de plastie mitrale dans notre série. Nous avons rapporté 4 cas (5.3%) de récurrence à 1an chez les survivants, dont 1 patient (1.3%) porteur de prothèse et 3 patients (4%) ayant eu une endocardite infectieuse sur valve native. Au cours de notre étude nous avons effectué un suivi à 1 an chez 70 patients. La mortalité à 1 mois était de 16.7% (12 patients) dont 4 étaient décédés dans les suites immédiates post opératoires (5,3%). La mortalité à 1 an était de 24% (18 patients). L'analyse univariée nous a permis de déterminer plusieurs facteurs prédictifs de mortalité. (Tableau 1) La localisation de l'endocardite infectieuse à savoir l'endocardite infectieuse sur prothèse mitral était un facteur prédictif de mortalité. Les autres facteurs étaient : les complications infectieuses et notamment la persistance de la fièvre, la présence d'une indication hémodynamique pour une chirurgie précoce et la durée du traitement antibiotique. Plus la durée du traitement antibiotique est courte plus la mortalité augmente (pour chaque jour d'antibiothérapie de moins la mortalité augmente de 10%). L'analyse de la courbe de sensibilité/spécificité (la courbe de « receiver operating characteristic » ou courbe de « ROC ») a montré que l'aire sous la courbe était égale à 0.756 et la valeur seuil était de 30.5 jours (avec sensibilité (77%) et spécificité (75%)). (Figure1)

D'autres facteurs prédictifs de mortalité étaient étudiés mais la relation statistique n'était pas significative (Tableau 1) à savoir le sexe, le diabète, l'anémie, l'insuffisance rénale, l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), la présence d'abcès ou de mutilations valvulaire, les complications neurologiques et les complications emboliques. En analyse multivariée par régression binaire, seuls les facteurs prédictifs de mortalité suivants apparaissent comme significatifs : la greffe bactérienne sur prothèse mitral, la fièvre persistante et la durée de l'antibiothérapie. (Tableau 2)

**Tableau 1:** Les facteurs prédictifs de mortalité en étude univariée.

Facteur prédictif de mortalité	Décès (n=18)	Vivant (n=57)	P
Sexe masculin	9 (50%)	38 (66.7%)	0.2 (NS)
Diabète	3 (16.6%)	12 (21%)	0.6 (NS)
FEVG altéré	5 (27.8%)	6 (10.5%)	0.07(NS)
Abcès valvulaire	2 (11.1%)	8 (14%)	0.75(NS)
Mutilation valvulaire	1 (5%)	8 (14%)	0.33(NS)
Anémie	9 (50%)	23 (40%)	0.5 (NS)
Insuffisance rénale	6 (33.4%)	20 (35%)	0.9 (NS)
Complication neurologique	6 (33.3)	16 (28%)	0.73(NS)
Complication embolique	6 (33.3%)	16 (28%)	0.66(NS)
<b>Localisation de l'EI :</b>			
Prothèse	7 (38.9%)	8 (14%)	0.02
Prothèse mitral	6 (33.3%)	5 (8.7%)	0.01
Complication HD	6 (33.3%)	6 (10.5%)	0.024
Fièvre persistante	8 (44.4%)	7 (12.3%)	0.003



**Figure1:** Courbe de sensibilité/ spécificité ; durée de traitement

**Tableau 2 :** Les facteurs prédictifs de mortalité en étude multivariée.

Facteur de mortalité	P	Or	Intervalle de confiance
Localisation de l'endocardite infectieuse sur prothèse mitral	0.01	7	[1.2 ;33]
La fièvre persistante	0.003	9	[2.3 ;23]
La durée de l'antibiothérapie	0.002	0.8	[0.3 ;0.9]

## DISCUSSION

La mortalité par endocardite infectieuse a connu une baisse à 2 périodes : après l'avènement de la pénicilline en 1945, puis récemment avec le développement de la chirurgie cardiaque et l'amélioration du diagnostic par l'échographie cardiaque et les nouvelles techniques bactériologiques. La mortalité globale dans notre série est évaluée à 24%. Ce taux varie considérablement en fonction des séries. Dans la série de Letaief, le taux de mortalité était estimé à 20.6%(1) et dans la série de Trabelsi, il était évalué à 19%(2).

En France, le pronostic de l'endocardite infectieuse à la phase aiguë de la maladie reste réservoir et ne s'est pas amélioré sur les 20 dernières années. En effet, 20% des patients de l'enquête de 2008 décédaient à la phase aiguë de la maladie(3), ce taux est évalué à 16.6% dans l'enquête 1999(4) et à 21.6% dans celle de 1991(5). En revanche, l'étude de Tornos a montré une réduction de la mortalité passant de 19% durant la période de 1975-1983 à 16% durant la période de 1984 à 1992(6). Dans les études récentes, ce taux varie entre 5 et 15%(7,8).

Dans notre série, la mortalité opératoire est estimée à 5.3%. Ce chiffre est comparable aux données de la littérature, la mortalité opératoire étant estimée à 13% dans la série de Tamiz(9), elle varie entre 7 et 10% selon lung(10).

Toutefois, la démonstration du bénéfice de la chirurgie est rendue difficile par l'absence d'essai thérapeutique randomisé et par l'existence de nombreux biais dont le biais d'indication et de délai de chirurgie dans l'analyse des séries observationnelles. Ainsi les patients présentant des complications graves de l'endocardite comme un déficit neurologique post-embolique ou un terrain sous-jacent débilité sont souvent récusés, ce qui conduit à surévaluer le bénéfice de la chirurgie ; de même les patients opérés doivent avoir survécu jusqu'à l'opération. Les séries récentes rapportent des résultats discordants quant au bénéfice de la chirurgie valvulaire ; Vikram avait inclus des EI sur valves natives du cœur gauche suivies pendant 6mois(11) et Askoy avait inclus des EI sur valves natives du cœur gauche suivies pendant 5ans(12). Ces auteurs ont conclu que la chirurgie était

indépendamment associée à une réduction de la mortalité. Cabell(13) et Wang(14) dans leurs études n'ont pas montré de relation entre la chirurgie et la mortalité intra hospitalière pour les patients avec EI respectivement sur valves natives et sur valves prothétiques.

L'étude la plus récente de Tleyjeh a conclu chez des patients avec des EI du cœur gauche, que la chirurgie n'a pas d'effet protecteur sur la survie à moyen terme (six mois), et pourrait même avoir un effet péjoratif, si l'on tient compte de la surmortalité postopératoire précoce(15). Ces discordances tiennent cependant plus à des différences de méthodologies d'analyses qu'à des différences de populations ou d'indications chirurgicales. En effet, lorsque la durée du suivi des patients est suffisante, le bénéfice à long terme de la chirurgie compense l'augmentation de l'incidence du décès en post chirurgie immédiat chez les patients opérés(16). Toutes les formes de l'EI n'ont pas le même pronostic, le taux de mortalité varie en fonction de plusieurs facteurs. Plusieurs études ont tenté de dégager les facteurs de mauvais pronostic. La mortalité dépend largement de la cardiopathie sous-jacente dans certaines études(17). Dans notre série l'analyse de la mortalité en fonction de la localisation montre un taux plus élevé pour les endocardites infectieuses sur prothèse, notamment sur prothèse mitrale (33.3%) qui était statistiquement significative ( $p=0.01$ ). Ces résultats sont similaires à ce qui est trouvé dans la littérature. En effet, dans la série de Bouchart, la mortalité des EI sur prothèse est de 24%. Elle double en présence d'un abcès de l'anneau(18). Von Reyren a constaté une mortalité de 30.7% chez les porteurs de prothèses valvulaires versus 13.2% sur valves natives(19). La mortalité hospitalière est de 22.8% en cas de prothèses valvulaires dans l'étude de l'international collaboration on endocarditis (ICE) menée récemment dans 25 pays et ayant colligé 2781 cas d'endocardite infectieuse(20). Le pronostic des endocardites sur prothèses valvulaires reste grave. La mortalité élevée est expliquée par le risque accru d'insuffisance cardiaque (par désinsertion de prothèse ou abcès de l'anneau) et des complications emboliques, surtout neurologiques. L'endocardite infectieuse peut se compliquer au cours de son évolution par une insuffisance cardiaque, elle est surtout liée aux mutilations de l'appareil valvulaire et sous valvulaire créés par la greffe infectieuse et aux perturbations hémodynamiques qu'elles engendrent, ou encore à un shunt cardiaque (fistule, abcès), plus rarement à un événement coronaire par embolie coronaire. Dans notre série, la présence d'une complication hémodynamique - conduisant à une chirurgie urgente- était un facteur prédictif indépendant de mortalité ( $P=0.02$  statistiquement significative en analyse univariée). Cette mortalité était de 33.3%. L'insuffisance cardiaque est associée à un taux de mortalité élevé. Le pronostic

est encore plus sévère en présence d'une insuffisance cardiaque réfractaire et / ou d'un état de choc hémodynamique non jugulé par les thérapeutiques médicales usuelles. Dans ce cas, le recours à une chirurgie urgente dans un contexte hémodynamique précaire et en milieu septique, rend le patient encore plus vulnérable et explique la mortalité élevée. Cela nous ramène à penser au timing adéquat de la chirurgie chez ce profil de malade et souligne l'importance de les opérer avant l'installation d'un état de choc réfractaire. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la série du Trabelsi, la mortalité étant estimée à 50% chez les malades qui ont présenté un tableau d'insuffisance cardiaque(2). Plusieurs auteurs ont identifié une mortalité élevée en cas de complication hémodynamique (3,21).

Ce taux dépend largement du délai opératoire(20). Dans une analyse récente, Bernard D. observe que la mortalité varie de 56 à 86% sous traitement médical seul, serait de 11 à 35% après la chirurgie(22). Dans notre série les complications neurologiques étaient associées à 33.3% de décès (sans pour autant être un facteur prédictif significatif de mortalité). Ces données concordent avec les données de la littérature. En effet, dans la série de Klein, les complications neurologiques représentent la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité après l'insuffisance cardiaque. De même, cet auteur a montré que 52% des patients qui ont présenté une EI compliquée d'un AVC décèdent moins d'un an après la survenue de cette complication(23). Plusieurs autres séries ont identifié les complications neurologiques parmi les facteurs fréquemment associés aux décès (3,24,25), le taux de mortalité varie selon les auteurs entre 20 et 58% (25-29). Les patients présentant un accident transitoire ou asymptomatiques ont un meilleur pronostic(30). La fièvre au cours de l'EI se résout souvent au bout de 3 à 4 jours de traitement antibiotique approprié. La fièvre est dite persistante lorsqu'elle dépasse 7 à 10 jours après le début d'une antibiothérapie efficace. La persistance de la fièvre était notée chez 15 de nos patients (20%), 4 parmi eux ont présenté un état de choc septique. Elle s'est révélée comme un facteur de pronostic indépendant ( $p=0.003$ ). Cette situation peut avoir plusieurs explications : Le traitement antibiotique non adapté, Les germes résistants, l'apparition de complication locale, la présence d'une localisation extracardiaque de l'infection et l'intolérance aux antibiotiques. Dans la série de Trabelsi, le nombre de patients présentant une fièvre persistante était similaire, en effet elle était observée chez 25 malades soit un taux de 19%(2).

## CONCLUSION

L'endocardite infectieuse est une pathologie grave avec une incidence stable et un pronostic qui demeure sombre. Une prise en charge multidisciplinaire doit être appliquée pour un traitement optimal et une meilleure

prise en charge des patients dans le but d'améliorer leur survie et leur pronostic. La prophylaxie demeure un maillon important dans la lutte contre cette maladie, elle repose essentiellement sur l'éradication de tout

foyer infectieux dans la population générale et l'antibioprophylaxie pour les patients à risque.

## REFERENCES

- Letaief A, Boughzala E, Kaabia N, Ernez S, Abid F, Chaabane TB, et al. Epidemiology of infective endocarditis in Tunisia: a 10-year multicenter retrospective study. *Int J Infect Dis.* 1 sept 2007;11(5):430-3.
- Trabelsi I, Rekik S, Znazen A, Maaloul I, Abid D, Maalej A, et al. Native Valve Infective Endocarditis in a Tertiary Care Center in a Developing Country (Tunisia). *Am J Cardiol.* 1 nov 2008;102(9):1247-51.
- Duval X, Hoen B. Évolution du profil épidémiologique des endocardites infectieuses. *J Anti-Infect.* 1 sept 2011;13(3):155-60.
- Mecrow IK, Ladusans EJ. Infective endocarditis in newborn infants with structurally normal hearts. *Acta Paediatr.* 1994;83(1):35-9.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Béguinot I, Bouvet A, Briançon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 3 juill 2002;288(1):75-81.
- Tornos MP, Olona M, Permanyer-Miralda G, Almirante B, Evangelista A, Soler-Soler J. Is the clinical spectrum and prognosis of native valve infective endocarditis in non-addicts changing? *Eur Heart J.* nov 1995;16(11):1686-91.
- David TE, Gavra G, Feindel CM, Regesta T, Armstrong S, Maganti MD. Surgical treatment of active infective endocarditis: A continued challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 janv 2007;133(1):144-9.
- Alexiou C, Langley SM, Stafford H, Lowes JA, Livesey SA, Monro JL. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg.* 1 mai 2000;69(5):1448-54.
- Tarmiz A, Jerbi S, Fradi MS, Beltaïfa M, Mlika S, Romdhani N, et al. Chirurgie de l'endocardite sur valves natives à la phase active. *Ann Cardiol Angéiologie.* 1 févr 2010;59(1):8-13.
- lung B, Rousseau-Paziaud J, Cormier B, Garbarz E, Fondard O, Brochet E, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 4 févr 2004;43(3):386-92.
- Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA.* 24 déc 2003;290(24):3207-14.
- Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2007;44(3):364-72.
- Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, Miro JM, Corey GR, et al. Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: Results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J.* 1 nov 2005;150(5):1092-8.
- Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG, Hoen B, et al. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: A propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J.* 1 nov 2005;150(5):1086-91.
- Tleyjeh IM, Ghomrawi HMK, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation.* 3 avr 2007;115(13):1721-8.
- Bannay A, Hoen B, Duval X, Obadia J-F, Selton-Suty C, Le Moing V, et al. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J.* août 2011;32(16):2003-15.
- Skehan JD, Murray M, Mills PG. Infective endocarditis: incidence and mortality in the North East Thames Region. *Br Heart J.* janv 1988;59(1):62-8.
- Thomas D, Desruennes M, Jault F, Isnard R, Gandjbakhch I. [Cardiac and extracardiac abscesses in bacterial endocarditis]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* déc 1993;86(12 Suppl):1825-35.
- Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med.* avr 1981;94(4 pt 1):505-18.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century: The International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 9 mars 2009;169(5):463-73.
- Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* mai 2011;36(5):175-222.
- Prendergast Bernard D., Tornos Pilar. Surgery for Infective Endocarditis. *Circulation.* 9 mars 2010;121(9):1141-52.
- Klein I, lung 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.
- Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A Systematic Review of Population-Based Studies of Infective Endocarditis. *Chest.* 1 sept 2007;132(3):1025-35.
- Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology.* 25 nov 2003;61(10):1341-6.
- Duval X, Suty CS, Alla F, Salvador-Mazenq M, Bernard Y, Weber M, et al. Endocarditis in Patients with a Permanent Pacemaker: A 1-Year Epidemiological Survey on Infective Endocarditis due to Valvular and/or Pacemaker Infection. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2004;39(1):68-74.
- Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med.* 9 oct 2000;160(18):2781-7.
- Corral I, Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Centella T, Moya JL, et al. Trends in neurological complications of endocarditis. *J Neurol.* sept 2007;254(9):1253-9.
- Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology.* 25 nov 2003;61(10):1341-6.
- 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. *Eur Heart J.* mai 2007;28(9):1155-61.