ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

PROPOSITION DE SUJET DE THESE

SIGLE ET NOM DU LABORATOIRE : IAME, Infection Antimicrobials Modelling Evolution (UMR 1137)
NOM DE L'EQUIPE : Biostatistic Modelling, clinical investigation and pharmacometrics in infectious infectious diseases (BIPID)
DIRECTEUR DE THESE : PR XAVIER DUVAL
ADRESSE :
UFR de Médecine Université de Paris – Site Bichat
16 rue Henri Huchard
75018 Paris

TITRE DE LA THESE : ENDOCARDITE INFECTIEUSE ; EVALUATION ET UTILISATION DU SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE (SNDS) POUR LE SUIVI EPIDEMIOLOGIQUE DE LA MALADIE ET L'EVALUATION DES PROCEDURES INVASIVES A RISQUE.

CO-ENCADRANT EVENTUEL: PR MAHMOUD ZUREIK ; DR SARAH TUBIANA
EQUIPE DU CO-ENCADRANT : EPI-PHARE
LABORATOIRE : EPI-PHARE

PRESENTATION DU SUJET

1. *Contexte scientifique du projet*

L'endocardite infectieuse (EI) est une maladie rare (incidence annuelle de 3,5 cas /100 000 habitants, soit environ 1500 cas par an en France) et grave (mortalité intra hospitalière de 20% et à moyen terme de 40%) dont les caractéristiques épidémiologiques évoluent. Cette maladie n'est pas à déclaration obligatoire et ne fait pas l'objet d'une prise en charge standardisée dans des centres de référence limitant ainsi la connaissance de son épidémiologie à l'analyse de petites séries de cas, le plus souvent issues de centres tertiaires. Son incidence est plus élevée dans certaines populations de patients et tout particulièrement chez les porteurs de prothèses valvulaires cardiaques (400 cas / 100 000 porteurs de prothèse) quelles que soient les modalités de mise en place de ces prothèses. **La propension des nouvelles techniques de réparation valvulaire (mitraclip,….) à se compliquer d'endocardite infectieuse n'est pas clairement établie.**

Du fait de sa gravité et de sa possible survenue dans les suites de procédures médicales invasives génératrices de bactériémie, la prophylaxie antibiotique est depuis des années discutée chez les patients les plus à risque, notamment les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque, avant la réalisation de ces procédures. Cependant, l'efficacité de l'antibioprophylaxie n'a jamais été établie par des études à haut

niveau de preuve. Cela explique que la politique d'antibioprophylaxie ait fait l'objet de multiples changements depuis une 20 aine d'année avec à la fois des évolutions dans le type de procédures invasives devant faire l'objet d'antibioprophylaxie et des divergences selon les pays. **Alors que les procédures invasives en dehors de celles de la cavité buccale ne faisaient plus l'objet d'une antibioprophylaxie depuis 2008, les recommandations européennes de la société de cardiologie les ont réintégrées en Aout 2023**, sur la base de résultats d'études épidémiologiques, menées sur des bases médico économiques suédoises et anglo-saxonnes.

Le système national des données de santé (SNDS) offre une opportunité pour réaliser des projets de recherche dans le domaine de la Santé Publique. Le SNDS comporte les informations médico-administratives des différents régimes d'assurance maladie, les données individuelles de remboursement des soins (ville et hôpital via le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information-PMSI) de la quasi-totalité de la population française. Du fait de son exhaustivité et des informations qu'il contient, le SNDS est particulièrement intéressant pour étudier les maladies rares, leur prise en charge, les situations cliniques qui favorisent leur survenue, leur pronostic. L'exploitation à des fins épidémiologiques nécessite au préalable un important travail de réflexion méthodologique, de contrôle et de validation des données, indispensable à leur interprétation.

Ce projet de thèse s'insère dans ce contexte et s'intéressera à l'exploitation du SNDS en tant qu'outil de recherche pour évaluer d'une part, le risque d'endocardite infectieuse associé à l'implantation de nouveaux dispositifs de remplacement valvulaire, et évaluer, d'autre part, le risque d'endocardite infectieuse secondaire à des procédures invasives et l'efficacité d'une antibioprophylaxie chez des patients porteurs de prothèse valvulaire.

2. *Questions posées*

Les travaux de cette thèse s'attacheront à :

- Identifier les matériels de remplacement et de réparation valvulaire cardiaque les plus à risque de survenue d'endocardite infectieuse, avec notamment un intérêt particulier porté aux nouvelles techniques de réparation (mitraclip, ….) ;
- Identifier les procédures invasives les plus à risque de survenue d'une endocardite infectieuse et évaluer le recours à une antibioprophylaxie et son efficacité ;

3. *Sources de données utilisées*

Les travaux seront basés sur les données du SNDS sur la période 2010 et 2023, parmi les bénéficiaires de l'Assurance Maladie (99% de la population française). Elles comportent des informations détaillées sur les caractéristiques des patients (facteurs sociodémographiques, état de santé, porteurs de prothèse ou réparation valvulaire, procédures invasives intra ou extra hospitalières, antibiotiques remboursés avant ces procédure).

4. Méthodes

Etude 1 : Valvulopathies associées à la survenue d'endocardite infectieuse

Constitution d'une cohorte type Exposés/Non exposés à partir du SNDS.
Les patients porteurs de différents types de prothèse valvulaire cardiaque constitueront différents groupes de patients exposés. Appariement à une cohorte de patients du même âge et du même sexe, non porteur de prothèse valvulaire. Estimation des ratios de taux d'incidence d'endocardite infectieuse dans les différents groupes d'exposition en comparaison au groupe non exposé.

Etude 2 : Risques de survenue de l'endocardite infectieuse chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque associés à la réalisation de procédures invasives extra bucco-dentaires et évaluation de l'efficacité d'une antibioprophylaxie

L'étude du risque de survenue d'endocardite infectieuses associé à la réalisation de procédures invasives extra bucco-dentaires et l'évaluation de l'efficacité d'une antibioprophylaxie chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque sera effectuée à partir de deux plans expérimentaux :

- Etude de cohorte de type exposée/non-exposée chez des patients porteurs de prothèses valvulaires ; les différentes procédures invasives extra bucco-dentaires constitueront différents groupes de patients exposés;
  Les évènements d'intérêt considérés seront les hospitalisations pour endocardites infectieuses, quel que soit le microorganisme responsable, ainsi que pour les hospitalisations pour endocardites secondaires aux entérocoques, aux streptocoques digestifs et aux staphylocoques.
  Plusieurs modèles (intégrant des scores de propension pour prendre en compte les facteurs de confusion potentiels lié au terrain) seront réalisés en prenant en considération le recours ou non à une antibioprophylaxie.

  Etude de type case-cross over chez les patients porteurs de prothèses valvulaires ayant présenté une endocardite infectieuse. Comparaison de l'exposition à des procédures invasives dans les 3 mois précédant l'hospitalisation pour endocardite et dans les 15 jours à 3 mois précédant, en prenant en considération le recours ou non à une antibioprophylaxie.

5. Calendrier prévisionnel (présenté sous forme d'un échéancier semestriel, doit être suffisamment précis pour constituer un document de référence sans pour autant traiter

du détail. Le calendrier doit inclure la période de rédaction et celle d'examen par les rapporteurs)

Semestre 1 : Habilitation au SNDS, bibliographie et analyses statistiques de l'étude 1 ;
Semestre 2 : Soumission du 1er article ; rédaction du protocole d'étude 2 ;
Semestre 3 : Analyses statistiques de l'étude 2 ; Rédaction du 2ème article
Semestre 4 : Soumission du 2ème article ;
Semestre 5 : Rédaction du manuscrit de thèse ;
Semestre 6 : Soutenance de thèse.

6. *Thème de chacun des articles prévus. Une proposition de sujet de thèse doit comporter au moins deux articles originaux*

Article 1 : Incidence de survenue des endocardites infectieuses chez les patients porteurs de prothèse valvulaire
Article 2 : Identification des procédures invasives extra bucco-dentaires associées à la survenue d'une endocardite infectieuse et évaluation de l'efficacité d'une antibioprophylaxie

7. *Bibliographie*

1. Tubiana S, Blotière PO, Hoen B, Lesclous P, Millot S, Rudant J, Weill A, Coste J, Alla F, **Duval X**. Dental procedures, antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves: nationwide population based cohort and a case crossover study. BMJ. 2017 Sep 7;358:j3776. PMID: 28882817.

2. 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). Eur Heart J 2015;36(44):3075-3128

3. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2021;143(20):e963-e978.

4. Thornhill MH, Crum A, Campbell R et al. Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis. Heart 2022.

5. Ostergaard L, Valeur N, Ihlemann N et al. Incidence of infective endocarditis among patients considered at high risk. European Heart Journal 2018;39(7):623-629

6. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M et al. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: focus on the use of prosthetic material. Eur Heart J

2017;38(26):2048-2056.

7. Ostergaard L, Valeur N, Wang A et al. Incidence of infective endocarditis in patients considered at moderate risk. Eur Heart J 2019;40(17):1355-1361.

8. Thornhill MH, Jones S, Prendergast B et al. Quantifying infective endocarditis risk in patients with predisposing cardiac conditions. Eur Heart J 2018;39(7):586-595.

9. Janszky I, Gémes K, Ahnve S, Asgeirsson H, Möller J. Invasive Procedures Associated With the Development of Infective Endocarditis. Journal of the American College of Cardiology 2018;71(24):2744-2752.

10. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F et al. Antibiotic Prophylaxis Against InfectiveÂ Endocarditis Before InvasiveÂ Dental Procedures. J Am Coll Cardiol 2022;80(11):1029-1041.

11. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, Caselli S, Doenst T, Ederhy S, Erba PA, Foldager D, Fosbøl EL, Kovac J, Mestres CA, Miller OI, Miro JM, Pazdernik M, Pizzi MN, Quintana E, Rasmussen TB, Ristić AD, Rodés-Cabau J, Sionis A, Zühlke LJ, Borger MA; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.

12. Leeten K, Jacques N, Lancellotti P, Oury C. Aspirin or Ticagrelor in Staphylococcus aureus Infective Endocarditis: Where Do We Stand? Front Cell Dev Biol. 2021 Oct 7;9:716302.

13. Oury C, Meyers S, Jacques N, Leeten K, Jiang Z, Musumeci L, Lox M, Debuisson M, Goffin E, Pirotte B, Delvenne P, Nchimi A, Hubert C, Heptia M, Hubert P, Kuijpers MJE, Vanassche T, Martinod K, Verhamme P, Lancellotti P. Protective Effect of Ticagrelor Against Infective Endocarditis Induced by Virulent Staphylococcus aureus in Mice. JACC Basic Transl Sci. 2023 May 24;8(11):1439-1453

PREREQUIS, FORMATION :
Habilitation à l'utilisation des données du SNDS (formation prise en charge par le GIS EPI-PHARE)

CONTACT POUR CE SUJET : XAVIER DUVAL
EMAIL : XAVIER.DUVAL@APHP.FR
TELEPHONE : 01-40-25-71-35

SPECIALITE DE LA THESE

Santé publique - Epidémiologie ☒
Santé publique - Epidémiologie clinique ☐
Santé publique - Epidémiologie sociale ☐
Santé publique - Epidémiologie génétique ☐

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS
EPIDEMIOLOGIE ET SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE

Directeur : Pierre-Yves Boëlle
Responsable pour Université de Paris : Isabelle Boutron

Santé publique - Biostatistique ☐
Santé publique - Biomathématiques ☐
Santé publique - Biostatistique et Biomathématiques ☐
Santé publique - Informatique médicale ☐
Santé publique - Imagerie biomédicale ☐
Santé publique - Bioinformatique ☐
Santé publique - Recherches sur les services de santé ☐
Santé publique - Economie de la santé ☐
Santé publique - Science des données ☐
Santé publique – Prévention et promotion de la santé ☐

SIGNATURE DU. DE LA DIRECTEUR.TRICE DE THESE	VISA DU.DE LA DIRECTEUR.TRICE DU LABORATOIRE (DEROGATION DE SIGNATURE NON ACCEPTEE)
	AVIS FAVORABLE ☐
	SIGNATURE

Ecole Doctorale 393
Centre Biomédical des Cordeliers
15, rue de l'Ecole de Médecine 75006 Paris
www.ed393.upmc.fr
Contact : magali.moulie@sorbonne-universite.fr/Téléphone : 01.44.27.24.35