



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022-2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Endocardite infectieuse du sujet âgé : évaluation en condition réelle  
de la conformité du traitement antibiotique sur base des directives  
européennes de 2015.  
Résultats partiels issus de l'étude ENDOLA.**

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2023 à 13h00  
au Pôle Formation  
par **Mouna DABOUZI**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Yaohua CHEN**

**Monsieur le Docteur Arnaud DZEING ELLA**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Lidvine GODAERT**

---



# SERMENT D'HIPPOCRATE



*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je promets et je jure de conformer strictement  
ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.*

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

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage  
de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.*

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

*Que les Hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e)  
de mes Confrères si j'y manque.*



## **ABREVIATIONS ET ACRONYMES**

ADL : Activities of Daily Living

BGN : bactérie à gram négatif

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

EI : endocardite infectieuse

ENDOLA : ENDocarditis and Old Adults

ESC : European Society of Cardiology

FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche

PCR : Polymerase Chain Reaction

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SAMS : staphylococcus aureus sensible à la méticilline

SARM : staphylococcus aureus résistant à la méticilline

TEP : tomographie par émission de positons

## RESUME

**Objectif.** L'endocardite infectieuse est une pathologie grave dont l'incidence ne cesse de s'accroître surtout en population âgée avec un pronostic défavorable. Sa prise en charge en population âgée est devenue un défi. L'objectif principal de cette étude était de mesurer la conformité globale du traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse sur base des recommandations de l'ESC 2015 dans une population âgée de 75 ans et plus hospitalisée avec un diagnostic d'endocardite infectieuse.

**Méthodes.** Nous avons réalisé une étude observationnelle longitudinale rétrospective multicentrique incluant les patients âgés de 75 ans ou plus avec un diagnostic principal d'endocardite infectieuse ou de bactériémies à staphylocoque, streptocoque, entérocoque ou BGN dans le Centre Hospitalier et Universitaire de Lille et le Centre Hospitalier de Valenciennes.

**Résultats.** 122 patients ont été inclus dans cette étude sur résultats partiels. L'âge moyen était de  $84.6 \pm 5.3$  ans. Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie pour l'EI et 75.4% des patients étaient sous antibiothérapie probabiliste avant l'identification du germe (78.2% dans le sous-groupe « traitement non-conforme » et 70.5% dans le sous-groupe « traitement conforme » ( $p=0.34$ )). Concernant la 1ère ligne de traitement, 42.6% des patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la date d'arrêt programmée sans différence selon le sous-groupe de conformité (42.3% dans le sous-groupe « traitement non-conforme » versus 43.2% dans le sous-groupe « traitement conforme » ( $p=0.93$ )). Dans la population totale, 24.6% ( $n=30$ ) des patients ont présenté un évènement indésirable justifiant l'arrêt prématuré de la 1ère ligne d'antibiotique prescrite. A l'issue du séjour, 87.8% des patients présentaient une perte d'autonomie aux ADL et 62.6% des patients n'ont pas pu regagner leur lieu de vie habituel à la sortie. Sur les 41 patients présentant une indication chirurgicale théorique, 6 (14.6%) ont été opérés. Concernant l'objectif principal sur la conformité du traitement antibiotique, sur les 122 patients inclus, 78 (soit 63.9%) ont reçu un « traitement globalement non conforme » (traitement non conforme pour la 1ère ligne d'antibiotique prescrite et/ou pour la durée de traitement complète) et 44 (soit 36.1%) ont reçu un « traitement globalement conforme » (traitement conforme pour la 1ère ligne d'antibiotique prescrite et pour la durée de traitement complète) selon les recommandations de l'ESC 2015. La durée totale de traitement était de  $5,3 \pm 2,8$  semaines dans la population totale de l'étude et était statistiquement plus courte dans le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » ( $4,7 \pm 2,3$  versus  $6,6 \pm 3,1$  semaines ( $p=0,001$ )). L'analyse de la survie moyenne des deux sous-groupes de patients n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le sous-groupe « traitement globalement conforme » et le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » (hazard ratio 1.63 (IC 95% 0.72-3.69)) ( $p=0.24$ ).

**Conclusion.** L'objectif principal de ce travail était d'objectiver l'absence de conformité dans la prise en charge antibiotique de l'endocardite infectieuse chez la population âgée selon les recommandations européennes de 2015. Ces résultats incitent à la révision des directives européennes actuelles et la réflexion sur des stratégies thérapeutiques adaptées aux spécificités des sujets âgés.

**Mots-clefs :** endocardite infectieuse, sujet âgé, traitements antibiotiques

## ABSTRACT

**Objective.** Infective endocarditis is a serious disease whose incidence is constantly increasing, especially in the elderly population, with a poor prognosis. Its management in the elderly population has become a challenge. The main objective of this study was to measure overall compliance with antibiotic treatment of infective endocarditis based on the ESC 2015 recommendations in an elderly population aged 75 years and over hospitalised with a diagnosis of infective endocarditis.

**Methods.** We carried out a multicentre retrospective longitudinal observational study including patients aged 75 or over with a principal diagnosis of infective endocarditis or bacteremia due to staphylococcus, streptococcus, enterococcus or BGN in the Lille University Hospital and the Valenciennes Hospital.

**Results.** 122 patients were included in this partial-results study. The mean age was  $84.6 \pm 5.3$  years. All patients received antibiotic therapy for the IE and 75.4% of patients were on probabilistic antibiotic therapy before the identification of the germ (78.2% in the "non-compliant treatment" subgroup and 70.5% in the "compliant treatment" subgroup ( $p=0.34$ )). Regarding the 1st line of treatment, 42.6% of patients continued treatment until the programmed stop date, with no difference according to compliance subgroup (42.3% in the "non-compliant treatment" subgroup versus 43.2% in the "compliant treatment" subgroup ( $p=0.93$ )). In the total population, 24.6% ( $n=30$ ) of patients presented an adverse event justifying premature discontinuation of the 1st line of antibiotics prescribed. At the end of the stay, 87.8% of patients showed a loss of autonomy in terms of ADL and 62.6% of patients were unable to return to their usual place of residence at discharge. Of the 41 patients with a theoretical indication for surgery, 6 (14.6%) were operated on. Regarding the primary objective on antibiotic treatment compliance, out of the 122 patients included, 78 (i.e. 63.9%) received "globally non-compliant treatment" (non-compliant treatment for the 1st line of antibiotic prescribed and/or for the full treatment duration) and 44 (i.e. 36.1%) received "globally compliant treatment" (compliant treatment for the 1st line of antibiotic prescribed and for the full treatment duration) according to the ESC 2015 recommendations. The total duration of treatment was  $5.3 \pm 2.8$  weeks in the total study population and was statically shorter in the "globally non-compliant treatment" subgroup ( $4.7 \pm 2.3$  versus  $6.6 \pm 3.1$  weeks ( $p=0.001$ )). Analysis of the mean survival of the two patient subgroups showed no statistically significant difference between the "globally compliant treatment" subgroup and the "globally non-compliant treatment" subgroup (hazard ratio 1.63 (95% CI 0.72-3.69)) ( $p=0.24$ ).

**Conclusions.** The main aim of this study was to identify the lack of compliance in the antibiotic management of infective endocarditis in the elderly population according to the 2015 European recommendations. These results suggest that the current European guidelines should be revised and that thought should be given to therapeutic strategies adapted to the specific characteristics of elderly subjects.

*Key words: infective endocarditis, elderly, antibiotic treatments, ESC 2015 recommendations*

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction .....</b>	<b>10</b>
Contexte .....	10
Objectifs.....	11
<b>Méthodes.....</b>	<b>12</b>
Schéma de l'étude .....	12
Données collectées.....	12
Aspects éthiques .....	13
Analyses statistiques .....	12
<b>Résultats .....</b>	<b>16</b>
Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	17
Tableau 2 : Bactéries impliquées dans l'endocardite infectieuse dans la population étudiée	20
Tableau 3 : Prise en charge chirurgicale de l'endocardite .....	20
Tableau 4 : Analyse de la conformité du traitement antibiotique sur base des recommandations de l'ESC de 2015.....	21
<b>Discussion .....</b>	<b>22</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>26</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>28</b>
Case report form .....	28
Lettre d'information délivrée aux patients inclus dans l'étude.....	29
Tableau 5 : Récapitulatif des recommandations du traitement antibiotique de l'EI sur base de l'ESC 2015 .....	30
Tableau 6 : Variables continues de la population étudiée .....	31
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>32</b>

## Introduction :

L'endocardite infectieuse (EI) est une pathologie considérée généralement comme peu fréquente mais grave, avec un taux de mortalité et morbidité élevé, (1,2) et dont l'incidence ne cesse de croître ces dernières années (3,4). En dépit des nombreux progrès tant sur les techniques de diagnostic que sur le plan thérapeutique, la mortalité globale reste élevée autour de 30% à un an ce qui en fait l'une des maladies infectieuses les plus sévères (5,6).

Au fil des années, le profil épidémiologique des sujets atteints d'EI s'est profondément modifié. On observe une augmentation de l'âge moyen des patients avec actuellement jusqu'à un tiers des sujets qui ont plus de 70 ans (2). Cette progression en population âgée s'explique à la fois par l'augmentation de l'espérance de vie mais également par la généralisation des procédures invasives intracardiaques (pose de dispositifs cardiovasculaires implantables, implantation de valves prothétiques), l'incidence croissante des cancers principalement colo-rectaux responsable de translocation bactérienne ainsi que des cardiopathies valvulaires dégénératives et à contrario une baisse des cardiopathies rhumatismales (7,8). Il existe certains facteurs pronostiques défavorables associés à l'EI à savoir l'avancée en âge, la fragilité et l'existence de comorbidités (2,6,9,10).

Le profil microbiologique a également changé avec une incidence grandissante des infections causées par le *Staphylococcus aureus* qui à ce jour est l'organisme causal le plus rencontré dans les pays développés (11).

La prise en charge de l'EI passe par des mesures adéquates à savoir un traitement conservateur par antibiothérapie bactéricide, bien adapté au pathogène en question, à forte dose et de durée suffisante pour impacter sur le biofilm, associé éventuellement à un traitement chirurgical qui fait de plus en plus ses preuves en termes d'efficacité également chez les sujets âgés (12,13). Des outils existent pour aider la prise de décision et conventionner le traitement par antibiothérapie de l'EI depuis la parution des recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) en 2015 (14). En pratique courante, les recommandations de l'ESC de 2015 ne sont pas toujours suivies par les médecins. Une étude italienne publiée par Pallotto *et al.* en 2023 (15) illustre que les recommandations dans la prise en charge de l'EI ne sont pas respectées en population adulte dans plus de la moitié des cas étudiés, l'antibiothérapie mise en place en première intention n'étant pas conforme aux recommandations. L'impact de ces écarts de traitement avec les recommandations en termes de survie n'est pas établi. Les médecins semblent adapter leurs propositions thérapeutiques sur base de leur expérience et/ou sur la littérature qui s'est enrichi ces dernières années à ce sujet (16–18). Les recommandations faites par l'ESC en 2015 n'intégraient pas les nouveaux antibiotiques (19–21) ni les nouvelles stratégies thérapeutiques (thérapies par voie orale, antibiothérapie parentérale ambulatoire) (22–25). Ces recommandations ont été revues par l'ESC en août 2023(26).

Le sujet âgé est donc tout particulièrement concerné par l'EI d'autant plus que l'impact fonctionnel et la létalité y est nettement plus élevée (1,12). Cette population est particulièrement à risque de présenter des difficultés lors de la mise en place d'une antibiothérapie longue, par voie intraveineuse le plus souvent et à risque de complications multiples. Bien que la prise en charge optimale de l'EI en population âgée soit devenue un défi de plus en plus fréquent pour les médecins, il n'existe pas de recommandations ni de consensus pour la prise en charge de l'EI dans cette population. Ceux-ci devraient donc être pris en charge selon les recommandations faites pour les adultes plus jeunes. Notre hypothèse est que le traitement antibiotique dont bénéficient les sujets âgés avec une EI n'est pas conforme aux recommandations de l'ESC 2015.

L'objectif principal de ce travail était de mesurer la conformité globale (molécule prescrite en première intention et durée totale du traitement) du traitement antibiotique de l'EI sur base des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2015 (14) dans une population âgée de 75 ans et plus hospitalisée avec un diagnostic d'endocardite infectieuse bactérienne.

Les objectifs secondaires étaient de comparer la survie moyenne des patients en fonction de la conformité globale du traitement prescrit pour l'endocardite infectieuse et de rechercher les facteurs associés avec l'absence de conformité aux recommandations de l'ESC 2015.

## Méthodologie

### Schéma de l'étude

ENDOLA est une étude observationnelle longitudinale rétrospective multicentrique portée par le Centre Hospitalier de Valenciennes, et qui étudie les aspects épidémiologiques et cliniques de l'EI chez les sujets âgés de 75 ans ou plus ainsi que la conformité des traitements antibiotiques reçus en première ligne dans ce diagnostic, sur base des recommandations de l'ESC 2015 (14)<sup>1</sup>. Les résultats présentés dans ce travail sont des résultats partiels issus de l'étude ENDOLA et portent sur les données recueillies dans deux hôpitaux à savoir le Centre Hospitalier et Universitaire de Lille et le Centre Hospitalier de Valenciennes. La liste des patients correspondant aux critères d'inclusion était obtenue par interrogation des départements d'information médicale de chaque établissement. Les patients inclus dans ce travail étaient des patients admis au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille et au Centre Hospitalier de Valenciennes entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2022, âgés de 75 ans ou plus, avec un diagnostic principal d'endocardite infectieuse ou de bactériémie à staphylocoque ou streptocoque (viridans, bovis, pneumoniae, agalactae) ou entérocoque, ou bactérie gram négatif (BGN) HACEK ou non-HACEK. Chaque dossier concernant une bactériémie était évalué avant inclusion par un médecin afin de confirmer le diagnostic d'endocardite infectieuse sur base des critères de Duke modifiés (27). Les patients ayant exprimé leur opposition pour l'usage de leurs données de santé n'ont pas été inclus.

### Données collectées

Les données ont été collectées à partir du dossier informatisé de chaque patient. Les données recueillies portaient sur des données sociodémographiques (âge au moment du diagnostic, sexe, lieu d'habitation, niveau d'autonomie selon l'échelle Katz (28), recours à une infirmière à domicile), des données médicales (avant l'épisode aigu d'intérêt : poids (en kilogrammes), taille (en centimètres), présence de trouble de la marche (définis par la notion de chute ou le recours à un aide technique dans les déplacements courants), présence d'une allergie aux antibiotiques, traitements médicamenteux comportant un anticoagulant ou un antiagrégant plaquettaire, niveau de comorbidité selon le score de Charlson (29), état des valves cardiaques, présence de sondes endocavitaires (pacemaker ou défibrillateur), présence d'un antécédent d'endocardite ; à l'admission de l'épisode aigu d'intérêt /pendant le séjour: présence de fièvre, présence de signes mineurs d'endocardite (taches de Roth, faux panaris d'Osler, érythème de Janeway, hémorragies conjonctivales, hémorragies sous unguéales, glomérulonéphrite), présence de signes cliniques de

---

<sup>1</sup> Ces recommandations étaient celles en vigueur au moment de la période de recueil considérée.

décompensation cardiaque, origine présumée de l'endocardite, siège de l'endocardite, présence de végétations, dégâts valvulaires associés, présence d'hémocultures positives pour un germe compatible avec une endocardite infectieuse, nombre d'hémocultures, date de la première/dernière hémoculture positive, isolement du germe sur un autre site, type de germe impliqué, diagnostic par PCR, présence de signes neurologiques, présence d'emboles (cérébraux ou autres), diagnostic associé d'une spondylarthrite/arthritis/choc septique/insuffisance rénale aiguë avec nécessité d'une hémodialyse, résultats des échographies transthoraciques/transoesophagiennes réalisées dans le décours de l'endocardite infectieuse, résultats du TEP scanner réalisé dans le décours de l'endocardite infectieuse). La présence d'une indication chirurgicale théorique sur base des recommandations (14) a été recherchée et l'information sur la prise en charge chirurgicale réelle a été collectée. En cas de prise en charge chirurgicale non réalisée en présence d'une indication théorique, le motif de la non-réalisation de la prise en charge chirurgicale a été recherché. L'intervention d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans l'endocardite infectieuse a été recherchée. Le traitement de l'endocardite a été recueilli en identifiant chaque ligne de traitement (molécule reçue, voie d'administration, date de début, date de fin, motif de l'arrêt (programmé ou prématuré), présence d'un effet indésirable ou d'une difficulté d'administration). Les événements survenus durant le séjour ont été recueillis à savoir la présence d'épisode d'agitation, de confusion, de chute ou l'apparition d'escarre. Le poids (en kilogrammes) à la sortie, la perte d'autonomie, le lieu de sortie et le statut vital à la sortie du séjour hospitalier ont été recueillis. La date de dernière nouvelle a été recueillie sur base de la dernière notification dans le dossier médical du patient. Un exemple de « case report form » est disponible en annexe (Annexe 1).

### **Aspects éthiques**

L'étude ENDOLA répond aux exigences de la méthodologie de référence 004 (MR004) de la CNIL. Elle a bénéficié d'un avis favorable du comité éthique de la recherche clinique du CH Valenciennes sous le numéro CHV-2023-001. Les modalités d'information aux patients ont été respectées selon les recommandations en vigueur. Une lettre d'information a été élaborée et adressée aux patients qui n'avaient pas bénéficié d'une information systématique quant à la possibilité de l'utilisation de leurs données de santé à visée de recherche. La lettre d'information est disponible en annexe (Annexe 2).

## **Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites avec leur moyenne et écart-type. Les variables catégorielles ont été décrites en nombre et pourcentage.

*La conformité de la première ligne d'antibiotique* prescrite dans le traitement de l'endocardite après identification du germe à l'origine de l'infection a été définie sur base des recommandations de l'ESC 2015 (14) en tenant compte du germe impliqué, de son profil éventuel de résistance, de la nature prothétique ou non de la valve potentiellement impliquée et des caractéristiques cliniques du patient (âge, insuffisance rénale...). Les germes BGN non-HACEK étant exclus des recommandations, ces dossiers ont été jugés d'emblée conformes. En cas d'infection concomitante à l'endocardite infectieuse (par exemple : spondylodiscite), seuls les antibiotiques prescrits pour l'endocardite étaient considérés (par exemple : non prise en compte des fluoroquinolones si spondylodiscite). Les lignes d'antibiotiques prescrites après la première ligne n'ont pas été prises en compte dans la définition de la conformité. Le nombre de patients réputés « traitement conforme » pour la première ligne d'antibiothérapie correspond au nombre de patients ayant un traitement pour la première ligne d'antibiothérapie conforme sur base des recommandations de l'ESC 2015 selon les éléments pris en compte ci-dessus.

*La durée du traitement antibiotique* a été calculée à partir de la date du premier jour de la première ligne d'antibiothérapie efficace (et à bonne dose) sur le germe identifié comme à l'origine de l'endocardite (c'est-à-dire la date de la dernière hémoculture positive). La date de fin de traitement correspondait au dernier jour de l'antibiothérapie (c'est-à-dire la date de la dernière dose d'antibiotique administrée) ou au dernier jour de la dernière ligne d'antibiothérapie (en cas de succession de plusieurs lignes de traitement). En cas d'infection concomitante à l'endocardite infectieuse (par exemple : spondylodiscite), seule la durée de traitement en lien avec l'endocardite était considérée. La durée du traitement était jugée conforme si cette durée était identique (+/- 3 jours) à celle indiquée dans les recommandations de l'ESC 2015 (14) soit une durée variant entre 2 et 6 semaines selon le germe impliqué, sa résistance éventuelle, et la nature prothétique ou non de la valve potentiellement impliquée. Le nombre de patients réputés « traitement conforme » pour la durée de l'antibiothérapie correspond au nombre de patients ayant une durée de traitement totale toutes lignes d'antibiothérapies confondues conforme sur base des recommandations de l'ESC 2015 selon la définition ci-dessus.

*Le traitement « globalement conforme »* est défini comme la conformité pour la première ligne d'antibiothérapie et la durée totale de traitement. Le nombre de patients réputés « traitement globalement conforme » correspond au nombre de patients ayant un traitement conforme pour la

première ligne d'antibiothérapie et un traitement conforme pour la durée totale de traitement sur base des recommandations de l'ESC 2015 (14).

Sur base de cette définition de la conformité, deux types de traitement ont été identifiés : le traitement « globalement conforme » (conforme pour la durée totale et la première ligne de traitement) et le traitement « globalement non conforme » (non conforme pour la durée totale et/ou pour la première ligne de traitement).

Une traduction des recommandations de l'ESC 2015 ayant servi de base à la définition de la conformité est disponible en annexe (Annexe 3).

En raison des effectifs dans cette étude sur résultats partiels, aucune analyse n'a été faite en sous-groupe en fonction de la conformité sur base de la première ligne ou sur base de la durée totale de traitement<sup>2</sup>.

La survie moyenne a été comparée entre les deux populations identifiées (globalement conforme versus globalement non conforme). L'analyse de la survie a été faite avec un modèle de Cox. Les résultats sont présentés sous forme d'hazard ratio et de leur intervalle de confiance

Une analyse univariée a été effectuée pour rechercher les facteurs associés avec la conformité globale du traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse définie sur base des recommandations de l'ESC 2015 (14). Les comparaisons de moyennes ont été faites avec un test de Student ; les comparaisons de pourcentages ont été faites avec le test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher, selon les conditions d'application. Les variables associées à la conformité globale avec  $p < 0,20$  ont été proposées au modèle multivarié. Les caractéristiques présentes avant la mise en place du traitement antibiotique ont été considérées comme des facteurs prédictifs potentiels de la conformité globale du traitement antibiotique sur base des recommandations de l'ESC 2015. L'analyse multivariée a été réalisée avec un modèle de régression logistique binaire. Une méthode manuelle « pas-à-pas » a été utilisée pour identifier les variables indépendamment associées à la conformité globale du traitement antibiotique. Le pouvoir discriminant du modèle a été apprécié à l'aide de la c-statistic du modèle final, et sa vraisemblance a été testée avec le test de Hosmer & Lemeshow. Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Un  $p < 0.05$  a été considéré comme statistiquement significatif. Les analyses ont été effectuées via le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

---

<sup>2</sup> Ces analyses sont prévues dans le plan d'analyse du projet global ENDOLA

## Résultats :

Au total, 122 patients ont été inclus dans cette étude sur résultats partiels. L'âge moyen était de 84,6 ± 5,3 ans. Pour l'ensemble de la population, le score de Charlson moyen était de 3,1 ± 2,2 et l'ADL moyen à l'admission de 4,9 ± 1,4. Les caractéristiques de la population de l'étude et des patients en fonction de la conformité du traitement antibiotique reçu pour l'endocardite infectieuse sont décrits dans le tableau 1 et dans l'annexe 4.

Le nombre moyen d'hémoculture positive était de 3,5±2,0, sans différence selon la conformité du traitement entre les deux sous-groupes (3,6±2,2 versus 3,1±1,5 (p=0,19)). Le tableau 2 détaille les germes impliqués dans l'EI selon le sous-groupe de traitement. Dix patients (soit 8,2%) n'ont jamais eu d'hémocultures positives.

Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie pour l'EI et 75,4% des patients étaient sous antibiothérapie probabiliste avant l'identification du germe (78,2% dans le sous-groupe « traitement non-conforme » et 70,5% dans le sous-groupe « traitement conforme » (p=0,34)). Concernant la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, 42,6% des patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la date d'arrêt programmée sans différence selon le sous-groupe de conformité (42,3% dans le sous-groupe « traitement non-conforme » versus 43,2% dans le sous-groupe « traitement conforme » (p=0,93)). Dans la population totale, 24,6% (n= 30) des patients ont présenté un évènement indésirable justifiant l'arrêt prématuré de la 1<sup>ère</sup> ligne d'antibiotique prescrite (dont 11 effets indésirables d'ordre neurologique, 8 dermatologiques, et 6 néphrologiques).

Durant le séjour, près de la moitié des patients (45,1%) ont présenté un épisode d'agitation ou de confusion et 23 patients (19,3%) sont décédés en intra-hospitalier, sans différence selon le sous-groupe de conformité de traitement (p=0,19). A l'issue du séjour, 87,8% des patients présentaient une perte d'autonomie aux ADL et 62,6% des patients n'ont pas pu regagner leur lieu de vie habituel à la sortie.

Sur les 41 patients présentant une indication chirurgicale théorique, 6 (14,6%) ont été opérés. Les deux patients opérés porteurs de sonde endocavitaire ont bénéficié d'une ablation de sonde. Le tableau 3 détaille les motifs évoqués pour justifier l'absence de prise en charge chirurgicale.

Tableau 1 : Description des caractéristiques des patients et comparaison selon la conformité de la prescription d'antibiotique

Caractéristiques	Population totale		Prescription d'antibiotique				p
	n	%	Non conforme		Conforme		
			n	%	n	%	
Femmes	67	54,9	47	60,3	20	45,5	0,11
Age ≥ 85 ans	58	47,5	36	46,2	22	50,0	0,68
Lieu de vie : domicile	102	83,6	62	79,5	40	90,9	0,10
Infirmier à domicile	50	45,9	39	55,7	11	28,2	0,009
Troubles de la marche	63	54,8	37	48,7	26	66,7	0,07
Dépendants aux ADL	58	58,9	44	59,5	14	35,0	0,01
Anticoagulants	60	51,7	37	48,7	23	57,5	0,36
Antiagrégants	42	36,5	26	34,2	16	41,0	0,47
Allergies connue	10	8,2	6	7,7	4	9,1	0,74
Etat valve aortique							0,40
Valve native	101	82,8	64	82,1	37	84,1	
Bioprothèse	18	14,8	12	15,4	6	13,6	
Prothèse mécanique	2	1,6	2	2,6	0	0,0	
Valvuloplastie	1	0,8	0	0,0	1	2,3	
Etat de la valve mitrale							0,20
Valve native	116	95,1	73	93,6	43	97,7	
Bioprothèse	3	2,5	3	3,9	0	0,0	
Prothèse mécanique	2	1,6	2	2,6	0	0,0	
Valvuloplastie	1	0,8	0	0,0	1	2,3	
Etat de la valve tricuspide							0,45
Valve native	121	99,2	77	98,7	44	100,0	
Bioprothèse	1	0,8	1	1,3	0	0,0	
Etat de la valve pulmonaire		0,0					1,00
Valve native	122	100,0	78	100,0	44	100,0	
Antécédent d'endocardite	4	3,3	3	3,9	1	2,3	1,00
Endocardite communautaire	91		55	70,5	36	81,8	0,17
Sonde endocavitaire	24	19,7	17	21,8	7	15,9	0,43
Signes/symptômes de l'endocardite							

Fièvre ≥ 38 °C	103	85,8	69	88,5	34	81,0	0,26
Symptômes mineurs (hors fièvre)	3	2,5	2	2,6	1	2,3	1,00
Insuffisance cardiaque	46	38,7	28	37,3	18	40,9	0,70
Anévrisme mycotique	1	0,8	1	1,3	0	0,0	1,00
Choc septique	11	9,0	8	10,3	3	6,8	0,74
Spondylodiscite	24	19,7	18	23,1	6	13,6	0,21
Arthrite	18	14,8	12	15,4	6	13,6	0,79
Manifestations neurologiques	33	27,1	18	23,1	15	34,1	0,19
Dont embolie cérébrale	15	46,9	11	73,3	4	23,5	0,005
Manifestations emboliques non cérébrales	27	22,9	14	18,9	13	29,6	0,18
FEVG altérée	20	23,3	13	23,6	7	22,6	0,91
Infection de corps étrangers	5	4,1	4	5,1	1	2,3	0,65
Hémodialyse aiguë	5	4,1	4	5,1	1	2,3	0,65
Siège de l'endocardite							0,63
Aortique	48	39,3	31	39,7	17	38,6	
Mitral	31	25,4	19	3,9	0	0,0	
Tricuspide	5	4,1	4	5,1	1	2,3	
Sonde endocavitaire	3	2,5	3	3,9	0	0,0	
Indéterminé	35	28,7	21	26,9	14	31,8	
Echographie trans-thoracique	98	80,3	60	76,9	38	86,4	0,21
Echographie trans-oesophagienne	76	62,3	44	56,4	32	72,7	0,07
TEP	37	33,6	29	39,7	8	21,6	0,06
Végétations	67	60,4	39	53,4	28	73,7	0,04
Dégâts valvulaires							
Perforation aortique	6	5,0	2	2,6	4	9,3	0,19
Fuite aortique	8	6,7	5	6,5	3	7,0	1,0
Perforation mitrale	7	5,3	3	3,9	4	9,3	0,25
Fuite mitrale	22	18,5	13	16,9	9	21,4	0,54
Perforation tricuspide	1	0,8	0	0,0	1	2,3	0,36
Fuite tricuspide	1	0,8	0	0,0	1	2,3	0,36
Fuite pulmonaire	1	0,8	0	0,0	1	2,3	0,36
Abcès intracardiaque	5	4,2	3	3,9	2	4,7	1,00
Discussion en RCP	34	28,3	21	27,3	13	30,2	0,73

Arrêt prématuré du traitement antibiotique de 1 <sup>ère</sup> ligne	70	57,4	45	57,7	25	56,8	0,93
Événement indésirable de la première ligne	30	24,6	16	20,5	14	31,8	0,16
Problème d'administration	17	13,9	13	16,7	4	9,1	0,25
Indication chirurgicale	41	33,6	29	37,2	12	27,3	0,27
Critères justifiant la chirurgie							0,08
Infectieux	20	50,0	17	60,7	3	25,0	
Hémodynamique	17	42,5	10	35,7	7	58,3	
Embolique	3	7,5	1	3,6	2	16,7	
Premier germe isolé							<0,001
SAMS	53	47,3	46	59,0	7	20,6	
SARM	10	8,9	8	10,3	2	5,9	
Streptococcus MetiS	22	19,7	10	12,8	12	35,3	
Strepto MetiR	1	0,9	0	0,0	1	2,9	
Entérocoque	15	13,4	14	18,0	1	2,9	
BGN non Hacek	11	9,8	0	0,0	11	32,4	
Problèmes survenus pendant le séjour							
Agitation ou confusion documentée	55	45,1	39	50,0	16	36,4	0,15
Chute	16	13,1	10	12,8	6	13,6	0,90
Escarre	18	14,8	13	16,7	5	11,4	0,43
Perte d'autonomie	101	87,8	69	92,0	32	80,0	0,08
Devenir du patient							
Retour au lieu de vie	37	31,1	25	37,9	12	36,4	0,88
Décès intra-hospitalier	23	19,3	12	15,4	11	25,0	0,19

ADL : Activities of Daily Living , FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, TEP : tomographie par émission de positon, RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire, SAMS : staphylococcus aureus sensible à la méthicilline, SARM : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline, MetiS : sensible à la méthicilline, MetiR : résistant à la méthicilline, BGN : bactérie à gram négatif

Tableau 2. Bactéries impliquées dans l'endocardite infectieuse dans la population étudiée et selon le sous-groupe de conformité du traitement

Caractéristiques	Prescription d'antibiotique					
	Population totale		Non conforme		Conforme	
	n	%	n	%	n	%
SAMS	53	47,3	46	59,0	7	20,6
SARM	10	8,9	8	10,3	2	5,9
Streptococcus MetiS	22	19,7	10	12,8	12	35,3
Streptococcus MetiR	1	0,9	0	0,0	1	2,9
Entérocoque	15	13,4	14	18,0	1	2,9
BGN non Hacek	11	9,8	0	0,0	11	32,4

SAMS : staphylococcus aureus sensible à la méthicilline, SARM : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline, MetiS : sensible à la méthicilline, MetiR : résistant à la méthicilline, BGN : bactérie à gram négatif

Tableau 3. Raisons évoquées pour justifier l'absence de prise en charge chirurgicale chez les patients ayant une indication chirurgicale théorique (n=35).

	Population totale	
	n	%
Risque opératoire jugé prohibitif	30	85,7
Amélioration de l'état clinique	2	5,7
Sepsis / état instable	2	5,7
Refus du patient / entourage	2	5,7
Décès avant prise en charge chirurgicale	1	2,9

\*Plusieurs raisons pouvaient être évoquées pour justifier l'absence de prise en charge chirurgicale en présence d'une indication chirurgicale théorique. Données manquantes : Indications chirurgicales théoriques: 1 ; Raisons évoquées pour la non prise en charge chirurgicale : 5

Concernant l'objectif principal sur la conformité du traitement antibiotique, sur les 122 patients inclus, 78 (soit 63,9%) ont reçu un « traitement globalement non conforme » (traitement non conforme pour la 1ère ligne d'antibiotique prescrite et/ou pour la durée complète de traitement) et 44 (soit 36,1%) ont reçu un « traitement globalement conforme » (traitement conforme pour la 1ère ligne d'antibiotique prescrite et pour la durée de traitement complète) selon les recommandations de l'ESC 2015. Ces résultats sont détaillés dans le tableau 4. Les antibiotiques les plus souvent prescrits

en 1ère ligne étaient l'amoxicilline (n=25), la pénicilline M (n=15), la daptomycine (n=11), la cefazoline (n=8), et le cefotaxime (n=8).

Tableau 4. Conformité des traitements sur base des recommandations de l'ESC 2015

	Conforme		Non-conforme	
	n	%	n	%
1 <sup>ère</sup> ligne d'antibiotique prescrite	61	50,0	61	50,0
Durée de traitement totale	81	66,4	41	33,6
Conformité globale (durée et traitement)	44	36,1	78	63,9

La durée totale de traitement était de  $5,3 \pm 2,8$  semaines dans la population totale de l'étude et était statistiquement plus courte dans le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » ( $4,7 \pm 2,3$  versus  $6,6 \pm 3,1$  semaines ( $p=0,001$ )). Le nombre de lignes d'antibiotique prescrit sur l'ensemble du traitement n'était pas statistiquement différent entre les deux sous-groupes ( $1,6 \pm 0,8$  versus  $1,5 \pm 1,0$ ) ( $p=0,86$ )).

L'analyse de la survie moyenne des deux sous-groupes de patients n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le sous-groupe « traitement globalement conforme » et le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » (hazard ratio 1,63 (IC 95% 0,72-3,69)) ( $p=0,24$ ). Dans l'analyse multivariée, le « traitement globalement conforme » était associé avec l'absence de dépendance aux ADL à l'admission (odds ratio 0.36 (IC95% 0,14-0,89)) ( $p=0,03$ ). Le modèle avait une bonne discrimination (c-statistique = 0,72) et une bonne adéquation ( $p$  de Hosmer et Lemeshow = 0,16).

## Discussion :

Dans notre travail portant sur l'analyse de la conformité du traitement antibiotique reçu par une population de sujets âgés de 75 ans et plus hospitalisés avec un diagnostic d'EI, 63,9% des patients inclus ont reçu un traitement globalement non-conforme selon les recommandations de l'ESC 2015 (14). La non-conformité se rapportait soit à la nature de l'antibiothérapie prescrite en 1ère ligne (n=61 soit 50,0% des patients), soit à la durée totale de traitement (n=41 soit 33,6% des patients) (soit à ces deux éléments conjugués).

La non-conformité pour la 1ère ligne d'antibiothérapie prescrite concernait 50,0% de notre population. Ce résultat est semblable à celui rapporté par Pallotto *et al.* (15) sur une population de sujets adultes (âge médian 73 ans (61-80)) et un index de comorbidité de Charlson médian à 5 (3,27-7). Les auteurs trouvaient une « non adhésion » aux recommandations de traitement de l'ESC 2015 dans 52% des cas. Pallotto *et al.* ont analysé uniquement la conformité se rapportant à la molécule ou les molécules antibiotique prescrite(s) en 1ère ligne de traitement sans prendre en compte la durée de traitement. Les écarts aux recommandations les plus souvent constatés par Pallotto *et al.* étaient l'utilisation de la daptomycine et l'absence de rifampicine ou de gentamycine si indiqué. Dans notre travail, tenant compte des résultats partiels, nous n'avons pas effectué d'analyse sur les écarts les plus fréquemment observés par rapport aux recommandations. Cependant, nous avons observé un recours à la daptomycine plus fréquent que ne l'indiquent les recommandations de l'ESC 2015. Tissot-Dupont *et al.* ont rapporté l'existence d'un pourcentage non négligeable de médecins qui ne suivaient pas les recommandations et ce même chez les médecins experts qui ont participé à l'élaboration et l'écriture de ces lignes (17). Plusieurs facteurs peuvent venir expliquer l'absence d'adhésion aux recommandations en vigueur. Dans une étude contrôle randomisée japonaise de 2023 (30), le manque d'adhésion aux recommandations est en corrélation avec le choix d'une population non conforme à la réalité dans les essais cliniques menés sur l'endocardite infectieuse et dont découlent les directives actuelles. Cette observation illustre le fait que les populations sélectionnées pour participer aux études cliniques correspondent rarement au profil médical des patients dans la vraie vie. Ceci est particulièrement vrai pour la population gériatrique fréquemment poly pathologique, fragile sur le plan de l'autonomie et polymédiquée. Il n'existe pas de recommandations spécifiques dans le traitement de l'EI émises par les sociétés savantes qui tiendraient compte des spécificités de la population âgée et de son risque accru de présenter des complications au décours du traitement. Dans notre étude, la population était très âgée (âge moyen à  $84,6 \pm 5,3$  ans), dépendante (score ADL moyen à  $4,9 \pm 1,4$ ) et présentait des comorbidités importantes (score de Charlson moyen de  $3,1 \pm 2,2$ ). La fragilité de la population âgée a pu influencer le prescripteur. Soit celui-ci pouvait craindre une dégradation rapide de l'état général du patient et être

tenté d'appliquer un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne plus large (overuse). Soit celui-ci pouvait avoir une idée d'emblée pessimiste de la survie du patient et ne pas lui proposer un traitement adapté car jugé « trop lourd » (underuse). Nous ne disposons pas suffisamment de données pour analyser plus finement les profils de « non-conformité de traitement » par rapport aux recommandations. L'indication chirurgicale théorique vient néanmoins illustrer la notion d'underuse dans la prise en charge de l'EI dans notre étude. Malgré une indication théorique de recours à la chirurgie chez 33% des patients inclus (n=41), seuls 14,6% ont finalement eu accès à la chirurgie. Cette sous-utilisation de la chirurgie a également été mise en évidence dans l'étude de Ragnarsson *et al.*(31) avec seulement 5,8% des sujets de plus de 80 ans ayant eu accès à la chirurgie, ou encore dans l'étude de Forestier *et al.* (32) où des résultats similaires aux nôtres étaient observés avec 30% d'indication théorique et seulement 15,8% de chirurgie pratiquée principalement chez des sujets jeunes et peu comorbides. Plusieurs études s'accordent pourtant pour dire que, malgré un risque opératoire élevé, la chirurgie permet d'augmenter la survie à long terme dans l'EI et devrait être plus souvent envisagée chez les personnes âgées. (13,33,34)

Dans notre étude, la mortalité intra-hospitalière et la survie à moyen terme étaient identiques dans les deux sous-groupes (traitement conforme ou non-conforme). L'absence de conformité du traitement de l'EI (portant sur la 1<sup>ère</sup> ligne d'antibiotique prescrite et/ou sur la durée totale du traitement antibiotique) pourrait ne pas avoir d'impact à court ou moyen terme sur la survie de la population étudiée dans ce travail. Cela fait écho aux résultats de l'étude de Palloto *et al.* (15), où la mortalité intra hospitalière était comparable entre les deux groupes à savoir le groupe de non adhésion et le groupe avec adhésion aux recommandations de l'ESC 2015. Cette observation ouvre la voie à plusieurs réflexions. Si l'adhésion ou la non-adhésion à des recommandations de traitement de l'EI établies en référence à une population adulte plus jeune n'influence pas la survie de sujets âgés fragiles avec une EI, sans doute est-il nécessaire d'établir des stratégies thérapeutiques adaptées aux spécificités des sujets âgés. Ceci existe déjà dans d'autres domaines de la médecine. Pour exemple dans le diabète de type 2, des échelles permettent d'adapter les stratégies thérapeutiques en prenant en considération l'existence d'autres maladies chroniques associées, la fragilité de l'individu, la préservation ou non de son autonomie. Le schéma thérapeutique se définit alors après une évaluation globale de l'état de santé du sujet âgé et en fonction d'un objectif d'hémoglobine glyquée propre à chaque patient (35). Ces plans de soins adaptés ont d'ailleurs permis de minimiser de nombreux effets indésirables imputables aux traitements antidiabétiques (hypoglycémies, chutes, dénutrition). On observe dans la prise en charge de l'hypertension artérielle une réflexion similaire avec la mise en place de stratégies et d'objectifs adaptés à la population âgée. Les lignes directrices

européennes de 2018 de l'ESC ont établi des seuils tensionnels en fonction de l'âge et du profil des patients avec pour objectif principal de limiter les hypotensions.(36)

A contrario, aucune stratégie n'a été étudiée à l'heure actuelle dans la population âgée et n'entre dans les recommandations internationales du traitement de l'EI. L'actualisation récente de 2023 des recommandations de l'ESC 2015 (26) contient un court chapitre (chapitre 12.2) dédié à la prise en charge des sujets âgés fragiles. Il y est fait mention de l'intérêt de plus recourir à la chirurgie mais pas d'adaptation des traitements antibiotiques à la population âgée.

La durée du traitement prescrit en cas d'EI est un défi important. Les traitements au long court sont difficiles dans la population âgée du fait des problèmes d'administration ou de la survenue d'effets indésirables. Dans ce travail, quel que soit le sous-groupe de conformité, plus de la moitié des patients ont arrêté prématurément la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement dont 42.8% pour la survenue d'un effet indésirable et 24.3% pour un problème de voie d'administration. Des antibiothérapies plus courtes ou par voie orale pourraient limiter ces difficultés et favoriser l'observance. Ces alternatives sont évoquées dans les nouvelles recommandations de l'ESC (26). En outre, les traitements au long court sont à risque de faire apparaître ou de majorer la perte d'autonomie. Dans notre travail, près de 90% des patients ont manifesté une perte d'autonomie à l'issue du séjour hospitalier. Plus interpellant, s'il existe une différence statistiquement significative à l'admission sur l'ADL moyen entre le sous-groupe « traitement globalement conforme » et le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » en défaveur du sous-groupe « traitement globalement non-conforme » (ADL moyen à l'admission  $5,4 \pm 1,0$  versus  $4,7 \pm 1,5$  ( $p=0,006$ )), cette différence n'est plus présente pour le score ADL moyen à la sortie ( $2,6 \pm 2,1$  versus  $2,6 \pm 1,8$  ( $p=0,72$ )). La perte d'autonomie durant le séjour est donc plus importante dans le sous-groupe « traitement globalement conforme » pour aboutir à un niveau de perte d'autonomie identique dans les deux sous-groupes. Ceci illustre la fragilité et les réserves fonctionnelles restreintes des sujets âgés ainsi que les effets potentiellement néfastes sur l'autonomie des traitements qui leur sont imposés du fait de la maladie et des protocoles recommandés. La prise en compte de la préservation de l'autonomie dans les stratégies thérapeutiques est essentielle car elles impactent la survie mais aussi la qualité de vie, le lieu de vie à l'issue de l'épisode aigu et de façon plus large la dynamique familiale et amicale dans laquelle le sujet âgé s'inscrit à l'issue de l'épisode aigu. Des recommandations adaptées à la population âgée doivent tenir compte de l'ensemble des dimensions d'un individu et des conséquences péjoratives des traitements pour les minimiser.

Les nouvelles recommandations de l'ESC (26) consacrent un chapitre aux « soins centrés sur le patient et à la décision partagée avec le patient » dans le cadre du traitement de l'endocardite

infectieuse mais n'évoque pas l'importance de mettre en place des stratégies pour préserver l'autonomie et la qualité de vie des patients âgés pendant et après la phase aiguë de traitement.

Forestier *et al.* (12) soulevaient déjà en 2016 l'importance d'évaluer la fragilité des sujets âgés afin d'orienter les thérapeutiques des maladies infectieuses graves et en l'occurrence de l'endocardite infectieuse. Certaines propositions d'adaptation avaient alors été évoquées pour prendre en charge au mieux ce profil de patients (envisager la voie orale ou sous cutanée en cas de problème d'abord veineux, envisager la thérapie parentérale ambulatoire).

Une des stratégies de traitement alternatives évoquées par Forestier *et al* serait l'antibiothérapie parentérale ambulatoire afin de limiter les hospitalisations prolongées qui sont source avérée de déclin fonctionnel et cognitif. En cela, plusieurs études ont montré leur efficacité et leur impact notamment sur le coût financier mais nécessiteront des équipes dédiées et une surveillance étroite au domicile (23,25,37,38). L'autre possibilité serait de réduire la durée d'antibiothérapie chez les sujets âgés fragiles. Même si quelques auteurs l'ont souligné comme dans la revue de Béa *et al.* (2), il n'y a pas d'étude pour le moment qui traite du sujet. Certains éléments sont en faveur du fait qu'il n'y aurait pas d'impact sur la survie chez les sujets ayant eu un traitement écourté sur la durée et l'inverse serait même possible du fait d'une moindre iatrogénie.

Dans notre étude, le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » avait une durée totale moyenne de traitement statistiquement inférieure à celle du sous-groupe « traitement globalement conforme » ( $4,7 \pm 2,3$  semaines versus  $6,6 \pm 3,1$  semaines ( $p=0,001$ )) sans différence statistiquement significative en termes de survie. Des analyses<sup>3</sup> sur un effectif plus important permettraient de déterminer l'influence de la durée du traitement sur la mortalité intra-hospitalière et la survie post-séjour.

Enfin, une autre option serait d'adapter la voie d'administration chez les sujets âgés dont la voie d'abord peut être particulièrement difficile chez cette population plus encline à l'agitation et la confusion. Le schéma qui se dessine serait de poursuivre l'antibiothérapie par voie orale après une induction par voie intraveineuse pendant 2 semaines. Plusieurs essais et revues ont relaté des résultats en faveur de l'antibiothérapie par voie orale mais pour le moment aucun n'inclue les sujets âgés fragiles et polyopathologiques. (22,24,39)

Dans notre étude, l'absence de dépendance à l'admission est le seul facteur associé avec la mise en place d'un traitement globalement conforme pour l'EI en analyse multivariée (OR 0,36 (IC95% 0,14-0,89)). La dépendance et la fragilité préalable des sujets âgés semblent influencer la stratégie

---

<sup>3</sup> Analyses prévues dans le plan statistique sur l'effectif global du protocole ENDOLA

thérapeutique choisie. L'absence de dépendance peut être assimilée à un signe de robustesse de la part des médecins au moment d'initier le traitement pour l'EI.

Notre étude présente plusieurs points forts et certaines limites. Il s'agit de la première étude faisant état de la conformité du traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse ciblant une population très âgée (moyenne d'âge de  $84,6 \pm 5,3$  ans), au profil fragile (ADL d'entrée moyen  $5,0 \pm 1,4$ ) et avec des comorbidités non négligeables (score de Charlson moyen  $3,1 \pm 2,2$ ). Ces éléments témoignent qu'il s'agit d'une population gériatrique, représentative des patients admis « dans la vraie vie » en hospitalisation dans les services de gériatrie ou d'infectiologie. Cette population particulièrement susceptible aux risques iatrogéniques divers représente un défi d'envergure dans la prise en charge de l'EI.

Se basant sur des données rétrospectives sur plusieurs années, issues de services hospitaliers divers (court séjour gériatrique, service d'infectiologie, soins intensifs...), les données collectées sont le reflet de la prise en charge « en vie réelle » et apportent des éléments complémentaires à ceux disponibles dans les études prospectives. Cette étude apporte des éléments tant sur le traitement prescrit en 1<sup>ère</sup> intention que sur la durée de traitement, ce qui permet d'ouvrir des pistes de réflexion multiples.

Concernant les limites de ce travail, il s'agit des résultats partiels d'une étude rétrospective nationale multicentrique toujours en cours. La taille de l'échantillon de notre cohorte reste limitée et représente 25% des inclusions totales attendues. Par conséquent ces résultats doivent être interprétés à la lumière de cette limite. Les données exposées ici sont issues de deux centres hospitaliers (un centre hospitalier universitaire et un centre hospitalier général). Les prises en charge peuvent diverger en fonction des contextes de pratique (plateau technique disponible, accès in situ à des réunions de concertation pluridisciplinaire, facilité d'accès à la chirurgie cardiaque...). Il est utile de poursuivre les inclusions afin de pouvoir affiner les analyses notamment par analyse en sous-groupes. Les résultats issus de ce travail sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres études disponibles dans la littérature scientifique (15,17,34). Les données étaient issues du dossier médical des patients entre 2016 et 2022. Certaines données ont pu se révéler difficiles à retrouver. Néanmoins, les données nécessaires à l'analyse du critère de jugement principal ont été recueillies avec une exhaustivité complète. Les patients n'ayant pas été inclus exclusivement dans des services de gériatrie, certaines données permettant de caractériser la population âgée sont manquantes (données relatives à l'état nutritionnel, cognitif, thymique...). Ces éléments pourraient également

influencer le devenir des patients, la stratégie de prise en charge. Cela peut constituer un biais pour l'analyse multivariée.

Les recommandations pour la prise en charge de l'EI viennent d'être actualisées (26). Notre travail porte donc sur des recommandations plus anciennes. Cependant, les différences en termes de propositions de traitement antibiotiques sont limitées. En outre, notre objectif principal consistant à analyser la conformité avec les recommandations, ce sont celles en vigueur au moment de la prise en charge du patient qui font foi.

## **Conclusion :**

L'évolution épidémiologique de l'endocardite infectieuse fait de celle-ci une maladie qui concerne de plus en plus les sujets âgés fragiles avec un impact fonctionnel et en termes de survie non négligeable. L'objectif de ce travail était d'objectiver la conformité dans la prise en charge antibiotique de l'endocardite infectieuse en vie réelle dans une population âgée et fragile ; et d'ouvrir la voie à la recherche de facteurs pouvant expliquer la non adhésion aux recommandations européennes de 2015.

Moins de 4 sujets sur 10 ont bénéficié d'un traitement conforme aux recommandations sans impact dans notre travail en termes de mortalité intra-hospitalière ou de survie à moyen terme. Ces résultats nous incitent à poursuivre notre réflexion afin d'adapter la prise en charge de l'EI en population âgée en prenant en considération toutes les spécificités de cette population comme cela a été fait pour d'autres pathologies. Une approche multidisciplinaire prenant en compte les contraintes du traitement de l'EI, les spécificités des sujets âgés ainsi que la nécessité de préserver la qualité de vie et l'autonomie des patients faciliterait peut-être l'adhésion aux traitements. Une prise en charge plus adaptée, notamment avec la présence systématique d'un gériatre au moment de la définition du schéma de soins global, permettrait probablement de limiter les effets secondaires immédiats des traitements de l'EI (d'ordre néphrologique, dermatologique...) ou différé en termes de perte d'autonomie qui sont fréquents dans cette population. Aussi, le futur doit s'appliquer à intégrer dans sa prise de décision l'évaluation de l'état fonctionnel et de la fragilité comme c'est déjà pratique courante dans les enquêtes préopératoires pour les valvuloplasties, par exemple (40,41).

Diverses alternatives s'offrent actuellement à nous pour prendre en charge le sujet âgé mais n'ont été encore trop faiblement étudiées pour le moment.

Enfin, devant les résultats plutôt satisfaisants de la chirurgie, cette possibilité thérapeutique ne doit pas être exclue chez les sujets âgés sur simple justification de l'âge.

# Annexes :

## Annexe 1. Case report form utilisé pour le recueil des données dans l'étude ENDOLA

Numéro ENDOLA / / - / - /

Numéro ENDOLA / / - / - /

Numéro ENDOLA / / - / - /

### Protocole ENDOLA

#### Etude rétrospective multicentrique sur l'endocardite infectieuse en population âgée

Centre associé : \_\_\_\_\_

Personne renseignant le bordereau de recueil : \_\_\_\_\_

Numéro ENDOLA\* : / / - / - /

Personne de contact pour ce protocole: XXXXX

\* Système de numérotation : Deux premières lettres du centre associé et numéro de saisie (ordre chronologique)

#### 1. Données générales sur le patient à l'admission

Age / / ans  
 Sexe  H  F  NC

Lieu d'habitation habituel  
 Domicile  
 Résidence pour personne âgée Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)  
 Unité de soins longue durée  
 Autre, préciser.....

Passage infirmier à domicile avant l'entrée en hospitalisation  O  N  NC

Poids (kg) / / Taille (cm) / / Ou BMI / /

Marche  
 Le patient peut-il marcher sans aide technique (cane, déambulateur...)  O  N  NC

Autonomie :

Score ADL	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Soins personnels	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Habillage	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Aller aux toilettes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Déplacements	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Continence	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1
Alimentation	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1

#### Score OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même.	2
Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	3
Capable seulement de quelques activités.	3
Alité ou en Chaise plus de 50% du temps	4
Incapable de prendre soin de soi-même.	4
Alité ou en chaise en permanence	4

#### Traitements en cours à l'admission

Traitement anticoagulant  O  N  NC

Traitement antiagrégant  O  N  NC

Allergie connue

Allergie à la pénicilline  O  N  NC

Allergie aux ~~bêta-lactames~~  O  N  NC

ENDOLA Numérotation patient : 2 premières lettres du centre, numéro patient (ordre de saisie)

ENDOLA Numérotation patient : 2 premières lettres du centre, numéro patient (ordre de saisie)

#### 4. Traitement antibiotique

Le dossier du patient a-t-il été discuté en RCP  O  N  pas de RCP dans l'établissement

Le patient a bénéficié d'un traitement antibiotique  O  N  NC

Date de début du traitement antibiotique de l'EI et/ou efficace sur l'EI : / / - / - /

Date de fin du traitement antibiotique de l'EI : / / - / - /

Premier schéma d'antibiothérapie prescrite pour le traitement de l'EI avant identification du pathogène  
 (cacher les molécules utilisées)

Amoxicilline-Acide Clavulanique	Rifampicine
Vancomycine	Amoxicilline
Cefazoline	Daptomycine
Ciprofloxacine	Penicilline M
Autre .....	Gentamicine
Aucun	Ceftriaxone

#### Antibiothérapie prescrite pour le traitement de l'endocardite après identification du pathogène.

Pour chaque molécule : merci de préciser la date de début et de fin, le motif d'arrêt (arrêt programmé ou changement pour cause autre que l'arrêt programmé par exemple allergie, EI néphro, EI neuro, EI Digest, ...)

Amoxicilline Date début : / / Date fin : / /  
 Voie d'administration  IV,  IM,  SC,  PO  
 Motif d'arrêt  Arrêt prématuré  Arrêt programmé

EI Neurologie  
 EI Néphrologie  
 EI Digestif  
 Cristallurie  
 Difficulté d'administration  
 Capital veineux reusreint  
 Troubles de la déglutition  
 Agitation  
 Autre motif d'arrêt (préciser).....

Amoxicilline-Acide Clavulanique Date début : / / Date fin : / /  
 Voie d'administration  IV,  IM,  SC,  PO  
 Motif d'arrêt  Arrêt prématuré  Arrêt programmé

EI Neurologie  
 EI Néphrologie  
 EI Digestif  
 Cristallurie  
 Difficulté d'administration  
 Capital veineux reusreint

ENDOLA Numérotation patient : 2 premières lettres du centre, numéro patient (ordre de saisie)

## Annexe 2. Lettre d'information délivrée aux patients inclus dans l'étude

### ENDOLA

Le Centre hospitalier de Valenciennes souhaite réaliser, en collaboration avec d'autres centres hospitaliers en France, une recherche n'impliquant pas la personne humaine ayant pour objet d'étudier les **endocardites infectieuses chez les personnes âgées de 75 ans et plus**.

Cette recherche sera effectuée dans ces centres hospitaliers du 15 juin 2023 au 31 décembre 2023.

#### Quel est l'objectif de la recherche ?

L'endocardite infectieuse est une maladie grave qui nécessite des traitements antibiotiques longs (plusieurs semaines) administrés par voie intraveineuse (ce qui peut être douloureux et contraignant). Certaines personnes âgées ne supportent pas ces traitements notamment quand elles ont des troubles cognitifs, une insuffisance rénale ou d'autres problèmes de santé. Cette recherche a pour objectif d'étudier en vie réelle le traitement administré en cas d'endocardite infectieuse en population âgée (traitements antibiotiques administrés, voie d'administration, durée du traitement, le devenir des personnes ayant eu une endocardite infectieuse). Les médecins impliqués dans cette recherche souhaitent comparer les traitements vraiment reçus par les patients âgés aux recommandations de prise en charge. Ils souhaitent également déterminer si les personnes qui n'ont pas pu avoir un traitement complet (par exemple parce qu'ils avaient des effets indésirables, ou parce qu'ils ne supportaient pas une voie intraveineuse pendant plusieurs semaines) ont eu des conséquences négatives en terme de survie. A terme, les médecins souhaitent documenter le traitement reçu « en vie réelle » par les personnes âgées de 75 ans ou plus ayant une endocardite infectieuse.

Cette étude est menée pour des motifs d'intérêt public dans le domaine de la santé, par son objectif d'améliorer la qualité de prise en charge des patients. A ce titre, l'étude est conforme aux dispositions particulières relatives aux traitements à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé autorisées par la Commission Nationale Informatique et Libertés en application de la loi Informatique et Libertés.

#### Comment la recherche va-t-elle se dérouler ?

Cette recherche ne demande *aucune participation de votre part ni aucune consultation ou examen supplémentaire*. En effet, cette recherche repose exclusivement sur la réutilisation et le traitement de vos données de santé contenues dans votre dossier médical. Cette recherche ne présente donc aucun risque, il s'agit uniquement de l'analyse de vos données de santé.

Les professionnels de santé du Centre hospitalier où vous avez été soigné(e) et qui se sont occupés de vous, recueilleront, dans votre dossier médical, uniquement les informations relatives à votre séjour hospitalier pertinentes et adéquates pour répondre aux objectifs de cette étude. Ils sont soumis au secret médical et consulteront votre dossier avec la plus grande prudence.

Vos données de santé seront immédiatement pseudonymisées. Cela signifie que vos données seront identifiées par un numéro de code confidentiel afin que vous ne puissiez pas être identifiable. Finalement, vos données pseudonymisées seront extraites et analysées conformément au protocole scientifique encadrant la recherche.

#### Pourquoi vous propose-t-on de participer à cette recherche ?

Vous avez été hospitalisé au Centre hospitalier de [ajouter le nom du centre hospitalier concerné] pour une *endocardite infectieuse* ou une *infection sévère à staphylocoque ou streptocoque entre 2016 et 2022*. Vos données de santé présentent donc un intérêt pour la finalité de la recherche.

#### Quelle est la nature des données traitées ?

Les données nécessaires à la réalisation de cette recherche concernent  *votre âge au moment du diagnostic, votre sexe, vos antécédents médicaux ainsi que les informations en liens avec l'infection (bactérie, conséquences possibles de l'infection sur les valves cardiaque, fonction rénale, antibiotique reçus, par quelle voie (orale, intraveineuse), et pendant combien de temps, complications éventuelles), nécessité d'une intervention chirurgicale, autonomie à l'entrée et à la sortie de l'hôpital. Aucune donnée de type adresse, nom, prénom n'est recueillie.*

Comme écrit précédemment, les données utilisées seront recueillies dans votre dossier médical. Elles ont été générées dans le cadre du soin, indépendamment de la recherche.

#### Quels sont les destinataires des données ?

L'accès à vos données de santé identifiantes est restreint aux professionnels de santé du Centre hospitalier de [ajouter le nom du centre hospitalier concerné] ayant participé à votre prise en charge médicale et à leurs collaborateurs de santé intervenant dans la recherche.

Une fois ces données recueillies et rendues non identifiantes, elles seront transmises de façon sécurisées à l'unité de soutien méthodologique à la recherche du CHU de Martinique. Un accord de confidentialité a été établi avec cette unité qui va assurer la centralisation de toutes les données de l'étude de façon sécurisée. *Vos données resteront strictement confidentielles.*

#### Conservation des données et publication des résultats de la recherche

Vos données pseudonymisées seront conservées pour toute la durée de la recherche, de manière sécurisée sur *les serveurs d'un hébergeur de données de santé situé en France*. Les données seront analysées de façon agrégées (personne ne pourra remonter jusqu'à vos données individuelles). Les médecins espèrent publier des résultats qui permettront d'améliorer la prise en soins de sujets âgés ayant une endocardite infectieuse. Les résultats de cette recherche pourront faire l'objet de communications lors de congrès scientifiques et/ou être publiés dans une revue scientifique. Dans tous les cas, les publications des résultats des recherches et des études seront réalisées à partir de données anonymes ne permettant en aucun cas de vous identifier.

Ensuite, les données de la recherche seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Elles feront ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée maximale de vingt ans.

Vous pourrez être informés des résultats globaux de cette recherche par l'intermédiaire de l'unité de recherche clinique du Centre Hospitalier de Valenciennes.

#### Quels sont vos droits en tant que participant à la recherche ?

La réutilisation de vos données de santé s'effectue dans le respect du cadre juridique relatif à la protection des données (Règlement général sur la protection des données-RGPD et loi Informatique et Libertés modifiée) et du respect de vos droits détaillés dans notre politique de protection des données personnelles : <https://www.ch-valenciennes.fr/protection-des-donnees-personnelles>. A ce titre, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation de vos données de santé personnelles.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à participer à cette recherche. Vous pouvez donc, à tout moment et sans vous justifier, vous opposer à la réutilisation de vos informations médicales dans le cadre de cette recherche. Une opposition n'entraînera aucune conséquence sur la qualité des soins qui vous seront prodigués dans la structure que vous consultez. En l'absence d'opposition, nous commencerons l'analyse des données.

Vous pouvez exercer l'ensemble de vos droits, dont le droit d'opposition, en écrivant au délégué à la protection des données du Centre hospitalier de [ajouter le nom du centre hospitalier concerné] :

- ✓ Par mail à l'adresse : XXXX ;
- ✓ Par courrier au XXXXX.

Pour toute question, vous pouvez également contacter le responsable scientifique de la recherche, le Dr Godaert Lidvine, au 03.27.14.32.05.

#### Identité et coordonnées du Responsable de traitement et du Délégué à la protection des données du centre hospitalier de Valenciennes:

- ✓ Responsable du traitement : Centre Hospitalier de Valenciennes, Avenue Desandrouin, S 50479, 59322 Valenciennes Cedex
- ✓ Délégué à la protection des données : contact.dpo@ch-valenciennes.fr

Nous vous remercions pour votre contribution à cette recherche.

### Annexe 3. Tableau récapitulatif des recommandations de l'ESC 2015 sur le traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse

traitement antibiotique recommandé pour l'endocardite infectieuse selon ESC 2015						
Choix	Antibiotique	Voie d'administratio	dosage	Durée valve native	durée valve prothétique (semaine)	Remarques
<b>Streptocoque d'origine orale ou digestive sensible à la pénicilline</b>						
1/6	penicilline G	IV	12-18 MU	4		6 ++> 65 ans ou ins rénale ou atteinte du nerf VII
2/6	Amoxicilline/ampicilline	IV	100-200 mg/kg	4		6 ++> 65 ans ou ins rénale ou atteinte du nerf VII
3/6	ceftriaxone	IV/IM	2g	4		6 ++> 65 ans ou ins rénale ou atteinte du nerf VII
4/6	penicilline G + gentamicine	IV	12-18 MU+ 3mg/Kg	2		uniquement si fct rénale normale/valve native
5/6	Amoxicilline/ampicilline + gentamicine	IV	100-200 mg/kg + 3mg/kg	2		uniquement si fct rénale normale/valve native
6/6	ceftriaxone + gentamicine	IV	2g + 3 mg/kg	2		uniquement si fct rénale normale/valve native
1/1	vancomycine	IV	30 mg/kg/j en 2 doses	4		6 Si allergie aux beta-lactames
<b>Streptocoque résistant à la pénicilline</b>						
1/3	penicilline G + gentamicine	IV	24 MU + 3 mg/kg	4+2		
2/3	Amoxicilline/ampicilline + gentamicine	IV	200 mg + 3 mg/kg	4+2	6+2	
3/3	ceftriaxone + gentamicine	IV	2g + 3 mg/kg	4+2	6+2	
1/1	vancomycine + gentamicine	IV	30 mg/kg + 3 mg/kg	4+2	6+2	Si allergie aux beta-lactames
<b>Staphylocoque sensible à la méticilline</b>						
1/2	Cloxacilline/oxacilline	IV	12g/j	4-6		
2/2	cotrimoxazole fort+ clindamycine	IV puis per os	4800-960mg/1800 mg	1 IV+5 po/1 IV		
1/1	Cloxacilline/oxacilline + Rifampicine + gentamicine	IV et per os	12g / 900-1200 mg/ 3mg/kg		≥ 6 (sauf gentamicine 2)	uniquement valve prothétique, possibilité rifampicine per os
<b>Staphylocoque résistant à la méticilline/ allergique pénicilline</b>						
1/4	vancomycine	IV	30-60 mg/kg	4-6		
2/4	daptomycine	IV	10 mg/kg	4-6		alternative
3/4	cotrimoxazole fort+ clindamycine	IV puis per os	4800-960mg/1800 mg	1 IV+5 po/1 IV		alternative si staph doré
4/4	cephalosporine (cefazoline/cefotaxime)	IV	6 g	4-6	≥ 6	patient allergique sans choc anaphylactique, germe sensible
1/1	vancomycine + rifampicine + gentamicine	IV et per os	30-60 mg/Kg + 900-1200 mg + 3 mg/kg		≥ 6 (sauf gentamicine 2)	uniquement valve prothétique, possibilité rifampicine per os
<b>enterocoque</b>						
1/3	amoxicilline + gentamicine	IV	200 mg/kg + 3 mg/kg	(4-6) +( 2-6)		6
2/3	ampicilline + ceftriaxone	IV	200 mg/kg + 4g	6+6		actif sur enterocoque faecalis; inactif sur E. faecium
3/3	vancomycine + gentamicine	IV	30 mg/kg + 3 mg/kg	6		patient allergique
<b>BGN du groupe HACEK (<i>Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Capnocytophaga spp. Eikenella corrodens et Kingella kingae</i>)</b>						
1/3	ceftriaxone	IV	2g/j	4	6	
2/3	ampicilline + gentamicine	IV	12g/j + 3mg/kg/j	4-6	6	
3/3	ciprofloxacine	IV ou per os	400mg/8-12h ou 750mg/12h per os	4-6	6	

BGN non HACEK: pas de recommandation, avis spécialisé

#### Annexe 4. Caractéristiques complémentaires de la population étudiée (variables continues)

	Population totale		Conforme		Non conforme		p
	n	m±ET	n	m±ET	n	m±ET	
Indice de masse corporelle	67	25,4±5,2	45	26,0±5,3	22	24,2±4,9	0,18
Différence de poids entre la sortie et l'entrée (kg)	44	-2,0±4,9	32	-2,5±5,5	12	-0,5±2,5	0,10
Score ADL à l'entrée	114	5,0±1,4	74	5,4±1,0	40	4,7±1,5	0,006
Score ADL à la sortie	92	2,6±1,8	57	2,5±1,7	35	2,6±2,1	0,72
Score de Charlson	122	3,1±2,2	78	3,3±2,3	44	2,8±2,0	0,22
Nombre d'hémocultures du germe 1	97	3,5±2,0	68	3,6±2,2	29	3,1±1,5	0,19
Durée du traitement de l'antibiotique 1 (semaines)	122	3,7±2,5	41	4,5±2,6	81	3,3±2,3	0,01
Durée totale du traitement (semaines)	121	5,3±2,8	41	6,6±3,1	80	4,7±2,3	0,001
Nombre de lignes de traitement antibiotique	122	1,5±0,8	78	1,6±0,8	44	1,5±1,0	0,86

ET : écart-type

## Références bibliographiques :

1. Budea CM, Bratosin F, Bogdan I, Bota AV, Turaiche M, Tirnea L, et al. Clinical Presentation and Risk Factors of Infective Endocarditis in the Elderly: A Systematic Review. *J Pers Med*. 7 févr 2023;13(2):296.
2. Bea C, Vela S, García-Blas S, Perez-Rivera JA, Díez-Villanueva P, de Gracia AI, et al. Infective Endocarditis in the Elderly: Challenges and Strategies. *J Cardiovasc Dev Dis*. 17 juin 2022;9(6):192.
3. Yang X, Chen H, Zhang D, Shen L, An G, Zhao S. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol*. 1 mai 2022;29(8):1277-86.
4. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther*. févr 2017;7(1):27-35.
5. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 24 janv 2017;69(3):325-44.
6. van den Brink F, Hasenaar J, Winia V, Klomp M, Van Vlies B, Nicastia D, et al. Prognostic factors in infective endocarditis in general hospitals in the Netherlands. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. déc 2016;24(12):717-21.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 13 oct 2015;132(15):1435-86.
8. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, et al. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. oct 2021;8(2):e001846.
9. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, Salaun E, Hubert S, Casalta JP, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart*. 1 oct 2017;103(20):1602-9.
10. Lu KJ, Kearney LG, Ord M, Jones E, Burrell LM, Srivastava PM. Age adjusted Charlson Co-morbidity Index is an independent predictor of mortality over long-term follow-up in infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 15 oct 2013;168(6):5243-8.
11. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2012;54(9):1230-9.
12. Forestier E, Fraisse T, Roubaud-Baudron C, Selton-Suty C, Pagani L. Managing infective endocarditis in the elderly: new issues for an old disease. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1199-206.
13. Hémar V, Camou F, Roubaud-Baudron C, Ternacle J, Pernot M, Greib C, et al. The Mortality of Infective endocarditis with and without Surgery in the Elderly (MoISE) study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 27 juin 2023;ciad384.
14. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
15. Pallotto C, Bolla C, Penpa S, Genga G, Sarda C, Svizzeretto E, et al. Adherence to 2015 ESC Guidelines for the Treatment of Infective Endocarditis: A Retrospective Multicentre Study (LEIOT Study). *Antibiotics*. 4 avr 2023;12(4):705.

16. Huang G, Gupta S, Davis KA, Barnes EW, Beekmann SE, Polgreen PM, et al. Infective Endocarditis Guidelines: The Challenges of Adherence—A Survey of Infectious Diseases Clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 1 sept 2020;7(9):ofaa342.
17. Tissot-Dupont H, Casalta JP, Gouriet F, Hubert S, Salaun E, Habib G, et al. International experts' practice in the antibiotic therapy of infective endocarditis is not following the guidelines. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2017;23(10):736-9.
18. Béraud G, Pulcini C, Paño-Pardo JR, Hoen B, Beovic B, Nathwani D, et al. How do physicians cope with controversial topics in existing guidelines for the management of infective endocarditis? Results of an international survey. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2016;22(2):163-70.
19. Durante-Mangoni E, Boccia F, Ursi MP, Karruli A, Andini R, Galdo M, et al. Dalbavancin for infective endocarditis: a single centre experience. *J Chemother.* 19 mai 2021;33(4):256-62.
20. Tascini C, Attanasio V, Ripa M, Carozza A, Pallotto C, Bernardo M, et al. Ceftobiprole for the treatment of infective endocarditis: A case series. *J Glob Antimicrob Resist.* 1 mars 2020;20:56-9.
21. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiotics.* févr 2021;10(2):170.
22. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 13 mars 2014;14:140.
23. Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J, Murdoch DR, Gallagher K, Dyer A, et al. Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. *J Infect.* déc 2009;59(6):387-93.
24. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 31 janv 2019;380(5):415-24.
25. Kortajarena X, Goenaga MA, Ibarguren M, Azkune H, Bustinduy MJ, Fuertes A, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis in patients over 80 years. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* août 2017;30(4):276-9.
26. Delgado V, Ajmone Marsan N, De Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 25 août 2023;ehad193.
27. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2000;30(4):633-8.
28. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv Plan Adm Eval.* 1976;6(3):493-508.
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
30. Asai N, Shibata Y, Hirai J, Ohashi W, Sakanashi D, Kato H, et al. A Gap of Patients with Infective Endocarditis between Clinical Trials and the Real World. *J Clin Med.* 16 févr 2023;12(4):1566.
31. Ragnarsson S, Salto-Alejandre S, Ström A, Olaison L, Rasmussen M. Surgery Is Underused in Elderly Patients With Left-Sided Infective Endocarditis: A Nationwide Registry Study. *J Am Heart Assoc.* 5 oct 2021;10(19):e020221.
32. Forestier E, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Patry C, Gavazzi G, Hoen B, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients suffering from infective endocarditis. A prospective multicentric cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2019;25(10):1246-52.

33. Jussli-Melchers J, Salem MA, Schoettler J, Friedrich C, Huenges K, Elke G, et al. Mid- and Long-Term Surgical Outcomes Due to Infective Endocarditis in Elderly Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 11 nov 2022;11(22):6693.
34. Pazdernik M, lung B, Mutlu B, Alla F, Riezebos R, Kong W, et al. Surgery and outcome of infective endocarditis in octogenarians: prospective data from the ESC EORP EURO-ENDO registry. *Infection*. oct 2022;50(5):1191-202.
35. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 23 mars 2019;104(5):1520-74.
36. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3021-104.
37. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, Lemaître F, Donal E, Lorréac'h A, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. *Med Mal Infect*. juill 2014;44(7):327-30.
38. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2004;38(12):1651-72.
39. Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Casseti I, Scilingo V, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 2:S160-163.
40. Ghanta RK, Pettersson GB. Surgical Treatment of Infective Endocarditis in Elderly Patients: The Importance of Shared Decision Making. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 24 sept 2021;10(19):e022186.
41. Forestier E, Selton-Suty C, Roubaud-Baudron C. Managing infective endocarditis in older patients: do we need a geriatrician? *Aging Clin Exp Res*. 1 mars 2021;33(3):719-22.

**AUTEURE : Nom : DABOUZI**

**Prénom : Mouna**

**Date de soutenance : vendredi 06 octobre 2023**

**Titre de la thèse : Endocardite infectieuse du sujet âgé : évaluation en condition réelle de la conformité du traitement antibiotique sur base des directives européennes de 2015. Résultats partiels issus de l'étude ENDOLA**

**Thèse - Médecine - Lille « 2022-2023 »**

**Cadre de classement : gériatrie, infectiologie**

**DES + FST/option : GERIATRIE**

**Mots-clés : endocardite infectieuse, sujet âgé, traitements antibiotiques**

**Résumé :**

Objectif. L'endocardite infectieuse est une pathologie grave dont l'incidence ne cesse de s'accroître surtout en population âgée avec un pronostic défavorable et dont la prise en charge est devenue un défi. L'objectif principal de cette étude était de mesurer la conformité globale du traitement antibiotique de l'endocardite infectieuse sur base des recommandations de l'ESC 2015 dans une population âgée de 75 ans et plus hospitalisée avec un diagnostic d'endocardite infectieuse.

Méthodes. Etude observationnelle longitudinale rétrospective multicentrique incluant les patients âgés de 75 ans ou plus avec un diagnostic principal d'endocardite infectieuse ou de bactériémies à staphylocoque, streptocoque, entérocoque ou BGN dans le Centre Hospitalier et Universitaire de Lille et le Centre Hospitalier de Valenciennes.

Résultats. 122 patients ont été inclus dans cette étude sur résultats partiels. Concernant l'objectif principal sur la conformité du traitement antibiotique, sur les 122 patients inclus, 78 (soit 63.9%) ont reçu un « traitement globalement non conforme » (traitement non conforme pour la 1ère ligne d'antibiotique prescrite et/ou pour la durée de traitement complète) et 44 (soit 36.1%) ont reçu un « traitement globalement conforme » (traitement conforme pour la 1ère ligne d'antibiotique prescrite et pour la durée de traitement complète) selon les recommandations de l'ESC 2015. L'analyse de la survie moyenne des deux sous-groupes de patients n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le sous-groupe « traitement globalement conforme » et le sous-groupe « traitement globalement non-conforme » (hazard ratio 1.63 (IC 95% 0.72-3.69)) (p =0.24).

Conclusion. L'objectif principal de ce travail était d'objectiver l'absence de conformité dans la prise en charge antibiotique de l'endocardite infectieuse chez la population âgée selon les recommandations européennes de 2015. Ces résultats incitent à la révision des directives européennes actuelles et la réflexion sur des stratégies thérapeutiques adaptées aux spécificités des sujets âgés.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX**

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Yaohua CHEN**

**Monsieur le Docteur Arnaud DZEING ELLA**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Lidvine GODAERT**