

Effacité et innocuité du passage d'un antibiotique intraveineux à la voie orale pour traiter l'endocardite infectieuse

Carolann Bolduc¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Hubert Bouchard^{1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Charles Bouffard^{1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Aurélie Plante-Proulx^{1,6,7}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôpital de Saint-Georges, Saint-Georges (Québec), Canada;

⁴Pharmacien, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Hôpital de Baie-Saint-Paul, Baie-Saint-Paul (Québec) Canada;

⁶Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et des services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, Victoriaville (Québec) Canada

Reçu le 30 septembre 2019; Accepté après révision par les pairs le 21 janvier 2020

Titre de l'article : *Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis*. N Eng J Med 2019;380:415-24¹.

Auteurs : Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT et coll., pour les collaborateurs de l'étude POET.

Commanditaires : Cette étude a été financée par la Danish Heart Foundation, le Capital Regions Research Council, la Hartmann's Foundation, la Svend Aage Andersens Foundation et la Novo Nordisk Foundation. Les coûts engendrés par l'embauche du personnel de recherche ont été partiellement couverts par la Danish Heart Foundation. Les auteurs ne précisent pas la nature de la contribution des autres instances.

Cadre de l'étude : La pierre angulaire actuelle du traitement de l'endocardite infectieuse repose sur une antibiothérapie intraveineuse. En effet, selon les dernières lignes directrices de l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'American Heart Association (AHA), un traitement antibiotique intraveineux est requis pour une durée pouvant aller jusqu'à six semaines^{2,3}. Plusieurs complications sont associées à de tels traitements intraveineux prolongés, dont les extravasations, les thromboses ainsi que les infections locales et systémiques⁴. Ils peuvent également alourdir le quotidien des patients et occasionner des difficultés logistiques en contexte ambulatoire. Au cours des dernières années, ces différentes barrières ont été à l'origine d'un intérêt grandissant pour un passage à la voie orale une fois la période critique franchie, c'est-à-dire dans les deux semaines qui suivent le début de l'antibiothérapie^{3,4}.

Toutefois, peu de données sont disponibles dans la littérature scientifique concernant la possibilité de passer à une antibiothérapie par voie orale en cours de traitement pour des sujets atteints d'endocardite. La majorité des études ayant abordé cette question de recherche s'intéressaient à un créneau très précis, soit les endocardites du cœur droit à *Staphylococcus aureus* pour les utilisateurs de drogues intraveineuses^{5,8}. Alors que quelques études comportaient également des patients atteints d'endocardite du cœur gauche, aucune étude contrôlée à répartition aléatoire ne s'était attardée à examiner l'efficacité et l'innocuité du passage à la voie orale pour cette dernière patientèle spécifique^{8,9}. C'est précisément cet aspect que l'étude POET a tenté de clarifier.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude de non-infériorité, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire avec deux groupes de traitement parallèles en endocardite infectieuse, soit le passage d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie par voie orale (groupe oral) ou une antibiothérapie exclusivement intraveineuse (groupe IV). La répartition aléatoire des patients a été effectuée de manière informatique à l'aide de blocs permutés par stratification en fonction des centres. L'analyse primaire était réalisée en intention de traiter. Une analyse *per protocole* et une analyse de sensibilité (du type pire scénario), qui considérait que tous les patients ayant dû passer de la voie orale à la voie intraveineuse avaient eu un échec au traitement, ont également été menées. Les investigateurs ont aussi procédé à des analyses de sous-groupes pour les différents éléments évalués. Les sous-groupes étaient notamment constitués en fonction de la localisation anatomique de l'atteinte infectieuse (aortique ou mitrale), de la nature de la valve atteinte (native ou prothétique), de la bactérie impliquée et de la procédure chirurgicale de remplacement valvulaire précédant la répartition aléatoire. L'étude s'est déroulée au Danemark.

Pour toute correspondance : Aurélie Plante-Proulx, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôtel-Dieu d'Arthabaska, 5, rue des Hospitalières, Victoriaville (Québec) G6P 6N2, CANADA; Téléphone : 819 357-2030; Courriel : aurelie.plante-proulx@sss.gov.qc.ca

Patients : Les sujets admissibles devaient respecter les critères d'inclusion suivants : avoir au moins 18 ans, être atteints d'une endocardite du cœur gauche (sur une valve native ou prothétique) sur la base des critères de Duke modifiés, recevoir une antibiothérapie intraveineuse depuis au moins 10 jours (au moins sept jours après la chirurgie pour les patients ayant subi une chirurgie valvulaire), être cliniquement stables (sur la base de la température corporelle, du niveau de protéine C réactive et des globules blancs), présenter une infection à streptocoque, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ou à staphylocoque à coagulase négative selon les hémocultures et ne présenter aucun abcès ou aucune anomalie valvulaire nécessitant une chirurgie selon l'échographie transœsophagienne (ETO) antérieure au recrutement. Par ailleurs, parmi les sujets exclus, on retrouvait entre autres ceux présentant des conditions pouvant affecter l'efficacité de l'antibiothérapie orale (par exemple une absorption problématique par voie entérale) ou une infection concomitante nécessitant une antibiothérapie intraveineuse². Le suivi des patients pouvait durer jusqu'à six mois après la fin du traitement antibiotique.

Interventions : Les patients répartis dans le groupe IV devaient demeurer hospitalisés jusqu'à la fin du traitement, tandis que ceux du groupe oral pouvaient être traités ambulatoirement avec un suivi externe deux ou trois fois par semaine pendant toute la durée du traitement antibiotique.

Dans le cas du groupe IV, la sélection de l'antibiotique à privilégier était réalisée conformément aux lignes directrices de l'ESC³. Quant au groupe oral, l'emploi de deux agents concomitants était recommandé d'emblée aux cliniciens pour leurs patients. Différents régimes thérapeutiques, présentés au tableau I étaient proposés. Ces molécules devaient présenter une biodisponibilité modérée à élevée, provenir de classes pharmacologiques différentes et impliquer des mécanismes d'action et procédés de biotransformation distincts.

Comparativement au groupe IV, l'encadrement de l'antibiothérapie orale a nécessité deux précautions supplémentaires. D'une part, des tests de sensibilité antimicrobienne par concentration minimale inhibitrice permettaient d'individualiser le choix de l'antibiotique. D'autre part, un suivi pharmacocinétique plus étroit était réalisé. Les concentrations plasmatiques des antibiotiques de l'ensemble des patients ont été mesurées à cinq reprises après l'administration de la première dose, soit après 30 minutes, une, deux, quatre et six heures. Les patients du groupe oral ont été soumis à une mesure supplémentaire des concentrations plasmatiques à l'équilibre (au cinquième jour de traitement). Un à trois jours avant la fin de l'antibiothérapie, l'ensemble des participants ont également été soumis à une ETO afin de confirmer la réponse satisfaisante au traitement. Ensuite, les patients étaient suivis en clinique externe une semaine ainsi qu'un, trois et six mois après la fin des antibiotiques.

Points évalués : L'objectif primaire regroupait la mortalité toutes causes confondues, les chirurgies cardiaques non prévues, les événements emboliques cliniquement évidents et les rechutes de bactériémie du pathogène primaire. La collecte des données commençait à la répartition aléatoire et durait jusqu'à six mois après la fin du traitement antibiotique. Un comité indépendant composé de spécialistes (un infectiologue et des cardiologues) devait confirmer à l'aveugle l'ensemble des événements préalablement déterminés par les investigateurs locaux. Par ailleurs, dans les deux groupes, les investigateurs ont colligé les données relatives aux dosages plasmatiques des antibiotiques oraux et aux manifestations indésirables ayant nécessité un changement d'antibiotique.

Résultats : Les participants ont été recrutés entre le 15 juillet 2011 et le 30 août 2017 dans six centres de cardiologie danois. Les chercheurs ont évalué 1954 patients pour constituer l'échantillon à l'étude. De ce nombre, 1554 ont été exclus, dont 22 % en raison d'un diagnostic non confirmé. Après une durée de traitement antibiotique médiane de 17 jours, 400 patients ont été répartis aléatoirement entre les deux groupes, soit 199 patients dans le groupe IV et 201 dans le groupe oral. La durée médiane du traitement après la répartition aléatoire était de 19 jours pour le groupe IV et de 17 jours pour le groupe oral. Le tableau II présente les caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude. Globalement, la population avait un âge moyen de 67 ans et était majoritairement masculine (77 %). La valve aortique représentait la région anatomique la plus fréquemment atteinte (54,5 %). Une proportion appréciable (26,8 %) des sujets avaient une valve prothétique. Il faut noter que 38 % des participants avaient subi une chirurgie valvulaire avant la répartition aléatoire. Quant au pathogène le plus fréquemment impliqué, il s'agissait du streptocoque (49 %). Les caractéristiques de base étaient similaires entre les deux groupes. Le seul élément qui les distinguait de façon statistiquement significative était le niveau de la protéine C réactive, avec une valeur moyenne de 24,3 mg/L dans le groupe IV, comparativement à 19,9 mg/L dans l'autre groupe.

Les résultats principaux se rapportant à l'objectif primaire sont présentés au tableau III. Cet objectif comportait les éléments suivants : mortalité toutes causes confondues, chirurgies cardiaques non prévues, événements emboliques ou rechutes de bactériémie au pathogène primaire. Il s'est produit chez 12,1 % des patients sous traitement intraveineux, comparativement à 9 % des patients sous traitement oral (rapport de cotes [RC] : 0,72, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,37-1,36). Le critère de non-infériorité relatif à l'objectif primaire a été atteint. Il correspondait à une marge maximale de 10 % sur la différence des risques, alors que la différence entre les deux groupes était de 3,1 % (IC 95 % : -3,4 à 9,6, $p = 0,40$). Les analyses de sous-groupes portant sur l'objectif primaire ont également révélé l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a pu être établie entre les deux groupes en ce qui concerne les éléments individuels formant l'objectif primaire six mois après la fin de l'antibiothérapie.

Quant aux données d'innocuité, sept patients du groupe oral ont eu des dosages plasmatiques sous-optimaux pour l'une des molécules constituant la bithérapie antibiotique. Toutefois, aucun changement lié à l'antibiothérapie n'a découlé de cette observation et aucun événement d'intérêt n'est survenu chez ces sujets. Dans tous les cas, des dosages plasmatiques adéquats étaient observés avec le deuxième antibiotique. Concernant les manifestations indésirables ayant nécessité un changement d'antibiotique, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes. Au total, 22 des 400

participants ont présenté un effet indésirable important (6 %), dont 12 (6 %) sous traitement intraveineux et 10 (5 %) sous traitement oral. Les effets indésirables rapportés incluaient les symptômes gastro-intestinaux (13,6 %), l'insuffisance rénale (4,5 %), l'insuffisance hépatique (4,5 %), la myélosuppression (27,2 %) et les réactions allergiques (50 %). Quatre patients du groupe oral sont passés au groupe IV en cours d'étude, principalement pour des motifs de tolérance et non en raison d'un échec du traitement.

Tableau I. Antibiotiques par voie orale recommandés dans l'étude^a

Traitements antibiotiques

Staphylococcus aureus et staphylocoque à coagulase négative sensibles à la pénicilline et à la méthiciline

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Staphylococcus aureus et staphylocoque à coagulase négative sensibles à la méthiciline

Dicloxacilline 1 g 4 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Dicloxacilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et acide fusidique 0,75 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méthiciline

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et acide fusidique (dose non précisée)

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Enterococcus faecalis

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour

Streptocoque ayant une CMI pour la pénicilline inférieure à 1 mg/L

Amoxicilline 1 g 4 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et moxifloxacine 0,4 g 2 fois par jour

Streptocoque ayant une CMI pour la pénicilline supérieure ou égale à 1 mg/L

Linézolide 0,6 g 2 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour et rifampicine 0,6 g 2 fois par jour

Moxifloxacine 0,4 g 1 fois par jour et clindamycine 0,6 g 3 fois par jour

Abréviation: CMI : concentration minimale inhibitrice

^aAdaptation du tableau S2 de l'annexe supplémentaire d'Iversen et coll., avec permission¹

Tableau II. Caractéristiques de base des patients inclus^a

Caractéristiques	Traitement intraveineux (n = 199)	Traitement oral (n = 201)
Âge en années, M ± ÉT	67,3 ± 12,0	67,6 ± 12,6
Sexe féminin, n (%)	50 (25)	42 (21)
Température corporelle (°C), M ± ÉT	36,9 ± 0,5	37,0 ± 0,4
Comorbidités, n (%)		
Diabète	36 (18)	31 (15)
Insuffisance rénale	25 (13)	21 (10)
Dialyse	13 (7)	15 (8)
Maladie pulmonaire obstructive chronique	17 (9)	9 (5)
Maladie hépatique	7 (4)	6 (3)
Cancer	14 (7)	18 (9)
Utilisation de drogues intraveineuses	3 (2)	2 (1)
Pathogène, n (%)^b		
Streptocoque	104 (52)	92 (46)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (23)	51 (25)
<i>Staphylococcus aureus</i> ^c	40 (20)	47 (23)
Staphylocoque à coagulase négative	10 (5)	13 (7)
Valeurs de laboratoire lors de la répartition aléatoire, M ± ÉT		
Hémoglobine (g/L)	101,5 ± 17,7	104,7 ± 16,1
Leucocytes (x10 ⁹ /L)	7,6 ± 3,6	7,2 ± 2,6
Protéine C réactive (mg/L)	24,3 ± 18,4	19,9 ± 16,7
Créatinine (µmol/L)	124 ± 112	141 ± 164
Prothèse, implant ou maladie cardiaque préexistante, n (%)		
Valve cardiaque prothétique	53 (27)	54 (27)
Stimulateur cardiaque	15 (8)	20 (10)
Autre maladie valvulaire connue	82 (41)	90 (45)
Atteinte cardiaque lors de la répartition aléatoire, n (%)		
Endocardite de la valve mitrale	65 (33)	72 (36)
Endocardite de la valve aortique	109 (55)	109 (54)
Endocardite de la valve mitrale et de la valve aortique	23 (12)	20 (10)
Endocardite à d'autres localisations ^d	2 (1)	0 (0)
Endocardite de stimulateur cardiaque	6 (3)	8 (4)
Végétations de > 9 mm	7 (4)	11 (6)
Régurgitation valvulaire modérée à sévère	19 (10)	23 (11)
Chirurgie valvulaire au cours de la maladie actuelle	75 (38)	77 (38)

Abréviations : ÉT : écart-type; M : moyenne

^aAdaptation du tableau 1 d'Iversen et coll., avec permission¹

^bLes patients pouvaient avoir une endocardite causée par plus d'un pathogène

^cAucun patient n'avait une infection causée par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

^dUn patient avait une déféctuosité septale ventriculaire infectée et un patient avait un myxome infecté dans l'oreillette gauche

Tableau III. Principaux résultats d'efficacité de l'étude^a

Objectif primaire	Traitement intraveineux (n = 199)	Traitement oral (n = 201)	Différence de risque (IC 95 %)	p
Combiné				
Combinaison des événements de l'objectif primaire, n (%)	24 (12)	18 (9)	3,1 (-3,4 à 9,6)	0,40
Événements de l'objectif primaire				
Mortalité toutes causes confondues, n (%)	13 (7)	7 (4)	3 (-1,4 à 7,7)	
Chirurgies cardiaques non prévues, n (%)	6 (3)	6 (3)	0 (-3,3 à 3,4)	
Événements emboliques, n (%)	3 (2)	3 (2)	0 (-2,4 à 2,4)	
Rechutes d'hémoculture positive, n (%)	5 (3)	5 (3)	0 (-3,1 à 3,1)	

Abréviation : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^aAdaptation du tableau 2 d'Iversen et coll., avec permission¹

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. La répartition aléatoire des sujets a été effectuée par un système informatique selon un ratio 1:1 par blocs permutés de deux à six avec une stratification en fonction des centres.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Une analyse en intention de traiter a été menée pour l'ensemble des patients.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Il n'y a eu aucune perte au suivi en cours d'étude.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse primaire a été effectuée selon le principe de l'intention de traiter. Deux analyses supplémentaires ont été réalisées : une analyse <i>per protocole</i> et une analyse de sensibilité. Les résultats concordent, quel que soit le type d'analyse. Étant donné le protocole de recherche de type non-infériorité, il aurait cependant été préférable que l'analyse primaire de cette étude soit de type <i>per protocole</i> .
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? NON. Il s'agissait d'une étude ouverte. Le traitement n'était pas fait à « l'insu » des patients et des équipes médicales locales. D'un point de vue logistique, la préservation de l'insu aurait complexifié considérablement la prise des médicaments, puisque la voie d'administration du traitement était différente d'un groupe à l'autre. Par ailleurs, le contexte de soins différait entre les deux groupes, les patients traités par voie orale étant suivis majoritairement en clinique externe et ceux par voie intraveineuse étant hospitalisés. Un comité indépendant travaillant à l'aveugle, dont les membres n'étaient pas au courant de la répartition des participants, devait cependant confirmer l'ensemble des objectifs déterminés par les investigateurs locaux.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base étaient globalement comparables entre les deux groupes. La seule divergence statistiquement significative concernait le niveau de base de la protéine C réactive. Toutefois, en raison de la multitude de facteurs pouvant influencer ce marqueur et de la différence de seulement 4,4 mg/L en absolu, cette dernière semble cliniquement peu significative ^{10,11} .
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI et NON. Les patients du groupe IV devaient être hospitalisés jusqu'à la fin de leur traitement antibiotique. En revanche, les sujets du groupe oral pouvaient soit être hospitalisés, soit être traités en clinique externe en bénéficiant de deux ou trois suivis par semaine. Finalement, 160 patients sous antibiothérapie orale (80 %) ont été traités partiellement ou complètement en clinique externe. L'orientation de ces patients était déterminée en fonction du désir du patient ou des cliniciens. Une fois le traitement antibiotique achevé, la prise en charge des patients était similaire entre les deux groupes. Peu importe leur répartition initiale, les sujets étaient suivis périodiquement pendant six mois après la fin de l'antibiothérapie ou jusqu'au décès le cas échéant.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Les observations révèlent que, comparativement à un traitement antibiotique exclusivement intraveineux, le passage à la voie orale, après au moins 10 jours de traitement intraveineux, se traduit par une efficacité comparable pour les patients stables atteints d'une endocardite du cœur gauche. L'étude n'a révélé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le combiné formé de la mortalité toutes causes confondues, des chirurgies cardiaques non prévues, des événements emboliques et des rechutes au traitement basées sur les hémocultures qui constituait l'objectif primaire. L'analyse individuelle de chacun des éléments de cet objectif ne démontrait aucune différence statistiquement significative entre les deux modalités thérapeutiques étudiées. Du côté de l'innocuité, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes, quel que soit l'effet indésirable. Au total, 22 des 400 participants ont présenté un effet indésirable de gravité suffisante pour justifier un changement d'antibiotique en cours d'étude, dont 12 sous traitement intraveineux et 10 sous traitement par voie orale. Les effets indésirables rapportés incluaient les symptômes gastro-intestinaux, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, la myélosuppression et les réactions allergiques.
Quelle est la précision de l'effet évalué? La précision des résultats est rapportée essentiellement sous forme d'IC 95 %. Les intervalles de confiance sont larges, mais majoritairement en raison de leur borne supérieure. Par conséquent, les résultats conservent une précision acceptable relativement au critère de non-infériorité de l'étude qui, lui, concerne la borne inférieure de l'intervalle.

LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?

Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI et NON. La validité externe de l'étude est plutôt faible, dans la mesure où la population à l'étude était strictement danoise. Il en découle que des divergences de pratique notables en matière d'antibiothérapie peuvent être relevées, dont des différences de susceptibilité bactérienne entre le Canada et le Danemark. De plus, l'échantillon était relativement restreint (seulement 400 participants). De nombreux patients ont été exclus de l'étude en raison d'une endocardite causée par un pathogène différent des quatre bactéries à l'étude ou d'un diagnostic qui ne respectait pas les critères de Duke modifiés. L'application des résultats à certaines patientèles non représentées dans l'échantillon, notamment les utilisateurs de drogues intraveineuses ou les patients obèses, est également impossible. Toutefois, étant donné que 90 % des cas d'endocardite impliquent la portion gauche du cœur et que la majorité des bactéries usuellement impliquées dans cette atteinte étaient présentes dans l'échantillon à l'étude, on peut envisager une extrapolation des résultats à des patients bien ciblés, présentant des caractéristiques similaires à la population étudiée^{2,12,13}.

Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI et NON. D'une part, la variété des événements définissant l'objectif primaire d'efficacité permet de bien prendre en compte les différentes complications de l'endocardite. Les auteurs ont également effectué des analyses de sous-groupes par rapport à certains éléments propres à influencer les résultats : localisation anatomique de l'atteinte infectieuse, nature de la valve et procédure chirurgicale de remplacement de valve antérieurement à la répartition aléatoire. D'autre part, les données d'innocuité présentées ne sont pas complètes. En effet, il aurait été intéressant que les investigateurs documentent les complications associées à l'utilisation d'un cathéter intraveineux afin de mettre davantage en évidence le profil de sécurité des deux voies d'administration étudiées.

Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI et NON. Cette étude démontre qu'un passage à une antibiothérapie par voie orale pour des patients stabilisés ayant reçu au moins 10 jours de traitement intraveineux ne se traduit pas par une aggravation des composantes du combiné de mortalité toutes causes confondues, rechutes, nécessité de chirurgies non prévues et événements emboliques, qui constituait l'objectif primaire de l'étude. Ce sont donc des données cliniquement rassurantes dans des cas où l'antibiothérapie intraveineuse ne pourrait pas être envisagée. Cependant, comme l'antibiothérapie intraveineuse dans les lignes directrices actuelles en matière d'endocardite occupe encore une place de choix, des données supplémentaires seront nécessaires avant que la transition à l'antibiothérapie par voie orale ne soit réellement intégrée à la pratique courante. Les résultats ne sont donc pas encore applicables à grande échelle, mais les cliniciens pourraient en tirer profit dans certaines situations d'exception.

Discussion

L'étude POET a mis en évidence la non-infériorité de la transition à l'antibiothérapie par voie orale dans la population étudiée, après une stabilisation initiale par voie intraveineuse comparativement à l'antibiothérapie exclusivement intraveineuse dans le cadre du traitement de l'endocardite bactérienne du cœur gauche, que ce soit sur le plan de l'efficacité ou de la sécurité.

Différentes forces de l'étude peuvent être relevées. Contrairement à l'étude POET, la plupart des études précédentes qui s'étaient intéressées au passage à une antibiothérapie orale pour traiter l'endocardite bactérienne se concentraient sur l'endocardite du cœur droit. Toutefois, puisque 90 % des endocardites atteignent le cœur gauche, la présente étude répondait à un besoin^{12,13}. Par ailleurs, la population de POET comprenait à la fois des patients présentant une endocardite des valves natives et des patients avec une endocardite des valves prothétiques, quoique dans une proportion relativement faible (26,8 %), ce qui améliore la validité externe de l'étude. Le protocole de recherche contrôlé à répartition aléatoire et la nature multicentrique de l'étude sont d'autres forces à souligner. De son côté, l'absence de pertes au suivi limite le biais de sélection. De plus, comme les cliniciens évaluant les éléments de l'objectif primaire n'étaient pas au courant du traitement attribué aux patients, le risque de biais d'information était réduit. Par ailleurs, les critères d'inclusion microbiologiques de cette étude englobaient la majeure partie des germes usuels, le staphylocoque et le streptocoque étant impliqués dans environ 80 % des endocardites bactériennes¹⁴. Enfin, les raisons pour lesquelles certains candidats à cette étude n'ont pas été intégrés à l'échantillon sont détaillées adéquatement.

En revanche, on peut noter quelques faiblesses de l'étude. Tout d'abord, la population étudiée était exclusivement danoise. Cet élément limite probablement la généralisation des résultats à la population nord-américaine, d'autant plus que l'origine ethnique des participants n'était pas spécifiée. Des divergences sont également présentes entre les pratiques cliniques de l'étude et la prise en charge québécoise usuelle de l'endocardite. Les auteurs insistent notamment sur

l'allongement marqué du séjour hospitalier associé au traitement exclusivement intraveineux, une situation moins présente au Québec avec la mise en œuvre bien établie des programmes d'antibiothérapie intraveineuse à domicile. De plus, l'acide fusidique, employé pour 13 des 201 patients du groupe oral, n'est pas disponible au Canada. L'emploi très libéral du linézolide dans le cadre de cette étude, pour des sujets présentant des endocardites à *Staphylococcus aureus* sensibles à la pénicilline et à la méthicilline est également à souligner. Cette pratique ne cadre pas avec la réalité québécoise, le linézolide étant un médicament d'exception remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec uniquement pour les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou à entérocoque résistant à la vancomycine¹⁵. De surcroît, des divergences inhérentes aux profils de susceptibilité locaux des bactéries doivent être relevées. S'il est vrai que l'amoxicilline employée pour 16 des 45 patients souffrant d'une endocardite à *Staphylococcus aureus* sensible à la pénicilline était une option de traitement valable pour la population à l'étude, la sensibilité du *Staphylococcus aureus* à l'amoxicilline est très limitée, voire inexistante, au Québec^{16,17}. En somme, l'extrapolation des résultats à la population québécoise est restreinte. De manière plus générale, le fait que seuls 400 des 1954 patients évalués initialement pour participer à l'étude (20,5 %) aient été inclus dans l'échantillon laisse supposer que les résultats ne seront applicables qu'à une faible proportion des patients rencontrés en clinique.

Une autre faiblesse découle du fait que seuls les effets indésirables suffisants pour justifier une modification du traitement ont été signalés en cours d'étude. Les auteurs n'ont pas non plus rapporté leurs observations concernant les complications associées aux cathéters intraveineux. Tirer des conclusions quant aux différences en matière d'innocuité entre les deux groupes est donc difficile. De plus, seuls quatre germes impliqués dans les endocardites infectieuses ont été intégrés à l'échantillon et aucun patient ne présentait une atteinte à bactérie résistante (par exemple *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline). Il est donc impossible de se prononcer sur le passage antibiotique à la voie orale dans ces circonstances ou en présence d'un pathogène différent de ceux étudiés. Par ailleurs, la faible proportion de patients âgés et fragiles dans l'échantillon peut induire un biais de

sélection. L'âge avancé constituant un facteur de mauvais pronostic en endocardite, cela peut moduler modestement les résultats¹⁸. En outre, bien que le dosage sanguin des antibiotiques oraux réalisé était intéressant, un suivi aussi étroit n'est pas réaliste en pratique tant d'un point de vue logistique qu'économique. Puisqu'aucun ajustement de l'antibiothérapie n'a résulté de ces dosages, les auteurs estiment cependant qu'un tel suivi n'est pas requis lors du recours au passage à la voie orale. Il faut souligner également la différence de suivi entre les deux groupes (essentiellement en clinique externe pour le groupe oral et en milieu hospitalier pour le groupe IV), qui aurait pu jouer en faveur du groupe IV. Il est par ailleurs possible de remettre en question la faisabilité d'un suivi du groupe oral deux ou trois fois par semaine en clinique externe. Finalement, la marge de non-infériorité déterminée par les auteurs peut être remise en question. En effet, le critère de non-infériorité pouvait être atteint malgré une différence non négligeable entre les deux groupes. Si l'on compare à d'autres études en infectiologie de grande ampleur, une marge plus restreinte (donc un échantillon plus grand) aurait probablement été plus adéquate pour atteindre les objectifs de l'étude¹⁹.

POET n'est pas la première étude révélant une efficacité et une innocuité comparables du traitement oral par rapport au traitement intraveineux en contexte d'endocardite infectieuse. L'une des premières publications s'étant intéressée au passage à la voie orale dans ce contexte, l'étude de Parker et coll., remonte à 1980. Elle avait révélé que les 33 patients traités pour une endocardite à *Staphylococcus aureus* et ayant passé à la voie orale après la stabilisation initiale par antibiothérapie intraveineuse avaient tous obtenu une guérison complète de l'infection. Vingt-neuf des 33 patients recrutés étaient des utilisateurs de drogues intraveineuses⁹.

Par la suite, deux autres études, publiées respectivement en 1989 et 1996, ont évalué le traitement oral dans un contexte d'endocardite infectieuse du cœur droit chez des utilisateurs de drogues intraveineuses hospitalisés. La première, par Dworkin et coll., qui comptait 14 patients, a expérimenté un traitement oral à base de rifampicine et de ciprofloxacine en présence d'endocardite à *Staphylococcus aureus* des valves natives. Les patients étaient initialement traités pendant sept jours avec de la ciprofloxacine intraveineuse, après quoi ils passaient à la voie orale. Le traitement s'est traduit par une résolution de l'infection des 14 patients et un très bon profil d'innocuité⁶. La seconde étude, très similaire à la première, publiée par Heldman et coll., se concentrait elle aussi sur les endocardites du cœur droit à *Staphylococcus aureus* chez les utilisateurs de drogue intraveineuse hospitalisés. Cette fois-ci, l'échantillon comportait 93 patients, la moitié d'entre eux recevaient un traitement exclusivement intraveineux et l'autre moitié, un traitement entièrement oral à base de rifampicine et de ciprofloxacine. Le traitement oral s'est révélé non seulement aussi efficace que le traitement intraveineux, mais le profil d'innocuité était également plus favorable dans ce groupe⁵.

Jusqu'à tout récemment, les données de la littérature scientifique ayant trait aux endocardites du cœur gauche ou à celles contractées par la population en général étaient très limitées. En 2016, l'étude de Mzabi et coll. a mis de l'avant

l'intérêt de la voie orale dans les cas d'endocardite du cœur gauche (soit 79 % de l'échantillon étudié). Après un traitement intraveineux initial, la moitié des participants de cette étude a bénéficié d'un traitement oral à base d'amoxicilline seule ou d'une combinaison d'une fluoroquinolone avec de la rifampicine et/ou de l'amoxicilline. Les pathogènes les plus fréquents étaient le streptocoque et le staphylocoque. Il est ressorti de cette étude que la fréquence de récurrence et de rechutes d'endocardite n'était pas significativement distincte entre les deux groupes⁸.

POET s'inscrit dans la même lignée que ces publications en ajoutant un argument supplémentaire en faveur de la transition de l'antibiothérapie IV à la voie orale pour traiter l'endocardite infectieuse^{5,6,8,9}. Cette étude se démarque par sa nature prospective et multicentrique permettant de faire un pas de plus vers la clarification du rôle de l'antibiothérapie par voie orale dans ce contexte⁸. Au même titre que les autres études mentionnées, aucune différence en matière d'efficacité ou d'innocuité n'est ressortie du régime par voie orale dans l'étude POET, constat propre à entretenir l'intérêt pour cette voie d'administration lors d'endocardite infectieuse^{5,6,8,9}.

À la lumière des résultats de POET, le passage d'une antibiothérapie intraveineuse à une antibiothérapie orale pourrait représenter une option de traitement valable pour traiter l'endocardite infectieuse du cœur gauche.

Toutefois, les candidats à une telle option thérapeutique devraient être préalablement stabilisés et présenter des caractéristiques concordant avec les nombreux critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude. Pour le moment, étant donné la faible validité externe de POET, il est peu probable que les cliniciens considèrent d'emblée un passage de la voie d'administration IV de l'antibiotique à la voie orale dans ce contexte pour leurs patients, à l'exception de ceux pour lesquels l'antibiothérapie exclusivement intraveineuse serait impossible ou non souhaitable. À ce jour, l'antibiothérapie exclusivement intraveineuse demeure la première ligne de traitement en endocardite infectieuse du cœur gauche, mais d'autres études sur ce sujet clarifieront probablement la voie d'administration à privilégier selon divers scénarios cliniques².

Conclusion

L'étude POET a démontré qu'un passage à une antibiothérapie par voie orale est non inférieure à une antibiothérapie exclusivement intraveineuse pour des patients danois atteints d'endocardite du cœur gauche préalablement stabilisés. Alors qu'un passage à une antibiothérapie orale pourrait constituer une solution intéressante pour certains patients ne pouvant recevoir une antibiothérapie exclusivement intraveineuse, des études supplémentaires seront nécessaires avant d'envisager un changement de la prise en charge des endocardites infectieuses du cœur gauche et d'intégrer à la pratique courante l'antibiothérapie orale.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours Communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable Julie Méthot. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT et coll. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:415-24.
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ et coll. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132:1435-86.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et coll. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36:3075-128.
4. Li HK, Agweyu A, English M, Bejon P. An unsupported preference for intravenous antibiotics. *PLoS Med* 2015;12:e1001825.
5. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ et coll. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68-76.
6. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2:1071-3.
7. 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* 2014;14:140.
8. Mzabi A, Kerneis S, Richaud C, Podglajen I, Fernandez-Gerlinger MP, Mainardi JL. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:607-12.
9. Parker RH, Fossieck BE Jr. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1980;93:832-4.
10. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of c-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018;9:754.
11. Clyne B, Olshaker JS. The c-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-25.
12. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30:374-9.
13. Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. *Am Heart J* 1989;117:1140-6.
14. Hoen B, Duval X. Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;368:1425-33.
15. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments en vigueur le 18 décembre 2019. [en ligne] http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2019/liste_med_2019_12_18_fr.pdf (site visité le 31 décembre 2019).
16. Comité de surveillance des antibiotiques. Bulletin Numéro 8: Profil de sensibilité aux antibiotiques des principales bactéries retrouvées dans les spécimens cliniques à l'Hôtel-Dieu de Québec. [en ligne] https://www.chudequebec.ca/getmedia/f0c9582e-2cf9-4cec-a7a2-7813b5dd6d3a/bulletin_08_profil_sensibilite_antibio_princip_bacteries.aspx (site visité le 16 mai 2019).
17. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Les infections nosocomiales: Mesures de contrôle et de prévention des infections à *Staphylococcus aureus* ayant une sensibilité réduite à la vancomycine au Québec. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2002/02-284-01.pdf> (site visité le 16 mai 2019).
18. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387:882-93.
19. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL et coll. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med* 2019;380:425-36.