

POET Partial Oral Treatment Endocarditis Trial

Antibiothérapie orale en relais de la voie intraveineuse versus antibiothérapie intraveineuse seule dans le traitement de l'endocardite infectieuse

II Contexte

Actuellement le traitement des endocardites implique 4 à 6 semaines d'antibiothérapie intra veineuse et doit donc s'accompagner d'une longue durée d'hospitalisation ou d'HAD (hospitalisation à domicile). Or les études montrent que les complications de l'endocardite surviennent le plus souvent à un stade précoce. Le relais per os serait une solution économique et simple de mise en œuvre, mais actuellement il n'existe pas de preuve de son efficacité/sécurité.

II Hypothèse/objectif

Évaluer si l'EFFICACITÉ et la SÉCURITÉ d'un relais per os de l'antibiothérapie IV est non inférieur à un traitement IV conventionnel, chez les patients atteints d'une endocardite infectieuse du cœur gauche et cliniquement stables.

II Critères d'inclusion

Endocardite du cœur gauche basée sur les critères de la Duke University modifiés causée par :

- Streptocoque spp ou
- Enterocoquefaecalis ou
- Staphylocoque aureus ou
- Staphylocoque à coagulase négative

Traitée au minimum 10 jours par antibiothérapie intraveineuse adaptée et au moins une semaine après une chirurgie valvulaire.

T°C <38°C pendant >2jours

Diminution de la CRP de 25% ou taux <20mg/L

Globules blancs<15G/L ?????

ETT et ETO réalisées 48 heures avant l'inclusion sans signe d'abcès ou d'anomalie valvulaire nécessitant une chirurgie.

II Critères d'exclusion

Suspicion d'une diminution de l'absorption intestinale du traitement oral en raison de pathologie abdominale

IMC>40 kg/m²

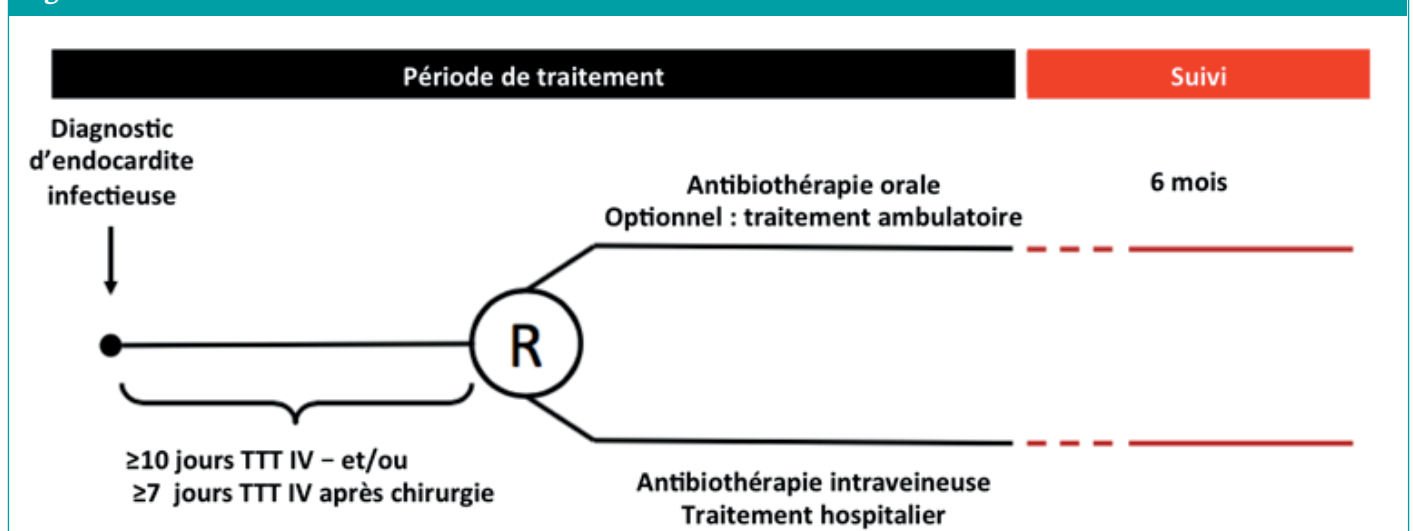
Infection concomitante nécessitant une antibiothérapie intra veineuse

Mauvaise observance thérapeutique

II Plan d'étude et traitements étudiés

Il s'agit d'un essai clinique contrôlé en ouvert randomisé par bloc en 1 :1. Le plan de l'étude est un plan en parallèle comparant un groupe de traitement IV standard pendant 4 à 6 semaines selon les recommandations européennes versus un groupe où s'effectue un relais per os par une bithérapie antibiotique adaptée au germe. Les patients sont suivis régulièrement jusqu'à 6 mois.

Figure. Shéma de l'étude



II Le choix de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie intraveineuse suit les recommandations de l'ESC. Pour le traitement oral, on privilégie les médicaments avec une bonne biodisponibilité.

On réalise systématiquement une bithérapie antibiotique avec 2 médicaments de classes différentes. Le choix de l'antibiothérapie est adapté à la CMI des germes retrouvés. Enfin, la posologie peut être adaptée selon les dosages plasmatiques réalisés.

II Critères de jugement

- **Critère principal** : il s'agit d'un critère composite comprenant la mortalité toute cause, les événements emboliques symptomatiques, l'indication à une chirurgie cardiaque non programmée ou la récurrence d'une infection au germe causal.

	Traitement IV (n=199)	Traitement per os (n=201)
Age moyen (années)	67,3	67,6
Femmes (%)	50 (25.1)	42 (20.9)
Streptococcus	104 (52.3)	92 (45.8)
Enterococcus faecalis	46 (23.1)	51 (25.4)
Staphylococcus aureus	40 (20.1)	47 (23.4)
Coagulase-négative staphylococci	10 (5.0)	13 (6.5)
Valves prothétiques	53 (26.6)	54 (26.9)
Pacemaker	15 (7.5)	20 (10.0)

II Résultats

• Critère principal :

L'étude met en évidence la non infériorité du traitement oral par rapport au traitement intraveineux avec une différence entre les groupes de -3,1% (95% CI, -3.4 à 9.6; P = 0.40). L'inclusion des patients a eu lieu en médiane après 17 jours de traitement IV. Le groupe per os a été traité en ambulatoire dans 80% des cas.

• Critères secondaires :

Ils sont peu présentés dans l'étude. On note cependant des switches d'antibiothérapie après randomisation:

- Plus fréquents dans le groupe IV : 22%
- Que dans le groupe per os : 12%
- Différence significative (p<0,01)

• Mortalité totale :

La mortalité toute cause est de 6,5% dans le groupe IV et de 3,5% dans le groupe per os

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Les auteurs estiment d'après la littérature leur risque global de survenue du critère de jugement principal entre 5 et 10 %, avec une différence souhaitée entre les traitements pour conclure à une infériorité du traitement per os à 10%. La puissance souhaitée est de 90%. Le test est unilatéral avec un intervalle de confiance à 97,5%. Le biais d'attrition est estimé à 5%. L'étude est analysée en intention de traiter et en per protocole. Avec ces estimations, le nombre de sujets nécessaire est de 400 patients (200/groupe)

II Population

Recrutement de 400 patients dans un seul pays (Danemark) et dans les centres régionaux de cardiologie du pays entre Juillet 2011 et Aout 2017.

• Événements indésirables et tolérance :

La tolérance est surveillée et ne met pas en évidence de différence dans le nombre d'effets indésirables.

II Conclusion

La sécurité et l'efficacité du relais per os pour le traitement des endocardites à germe identifié (*Streptocoque spp*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* ou *Staphylocoque à coagulase négative*) sur endocardite du cœur gauche dans une population stabilisée sont non inférieures au traitement intraveineux continu, dans tous les sous groupes (valve native ou prothèse, après chirurgie ou traitement conservateur).

L'antibiothérapie orale peut donc s'envisager pour la moitié de la durée de l'antibiothérapie de façon sécuritaire avec potentiellement une prise en charge ambulatoire.

Plus de 50% des patients avec une endocardite pourrait être candidat à un traitement oral partiel.

II Les limitations de l'étude

La première limitation est liée aux critères d'inclusion et d'exclusion très stricts avec un patient qui doit être cliniquement et biologiquement stable, avoir bénéficié d'une ETO pour exclure un abcès ou une complication dont l'indication est chirurgicale, et qui ne doit pas avoir de pathologie induisant une malabsorption intestinale du médicament. L'extrapolation des résultats à la population générale peut donc parfois s'avérer difficile

Une autre limite est la nécessité d'une surveillance pharmacocinétique étroite afin d'adapter la posologie à la CMI et aux concentrations sanguines.

Enfin, bien que plusieurs patients dans le bras traitement per os aient été traités en ambulatoire, l'étude POET n'évalue pas le bénéfice et la sécurité d'un traitement ambulatoire de l'endocardite infectieuse.

Les questions qui restent en suspens sont :

- Quid du pronostic à long terme de cette prise en charge ?
- Quel est le taux d'infection couverte ?
- Quel est le bénéfice économique attendu ?

L'essai RODEO, actuellement en cours, s'intéresse au relais per os dans les endocardites à Streptocoque et viendra probablement appuyer cette première étude pour la constitution des prochaines recommandations sur la prise en charge de l'endocardite infectieuse du cœur gauche.

Mickael Lescroart, Caroline Chong-Nguyen - Service de cardiologie – Hôpital Simone Veil, Eaubonne

