

Efficacité d'un traitement ambulatoire empirique par amoxicilline-acide clavulanique (AC) comparé à l'association amoxicilline-acide clavulanique + ciprofloxacine (AC+C) dans la fièvre post-chimiothérapie chez les patients adultes d'hématologie.

Protocole AC-CIF.

Clara Flateau
Centre hospitalier de Poissy

Justification de l'étude

- ❖ Neutropénie fébrile (NF) post-chimiothérapie: 8% à la 1^{ère} cure ¹
 - Absence de documentation bactériologique ($\approx 80\%$)²⁻³
 - Bactériémie (10%): FdR de mortalité ⁴⁻⁵
- ❖ NF à faible risque:
 - Durée attendue < 7 jours
 - Scores: MASCC ≥ 21 , CISNE ≤ 2
- ❖ Traitement de la NF à faible-risque:
 - PO ambulatoire par amoxicilline-acide clavulanique + ciprofloxacine (AC+C) non inférieur à IV intra-hospitalier par β -lactamine anti-*Pseudomonas* ⁶⁻⁸

¹Weycker D. 2014, ² Kamana M. 2005, ³ Parodi RL. 2019, ⁴ Al-Tawfik JA. 2019, ⁵ Klastersky J. 2007, ⁶ Teuffel O. 2014, ⁷ Oppenheim BA. 2000, ⁸ Escalante CP. 2004

Un traitement oral sans fluoroquinolone est-il possible?

❖ Bénéfices potentiels

- Impact écologique / 📄 effets indésirables

❖ Faut-il vraiment traiter le *Pseudomonas*?

- **Bactériémie à *P. aeruginosa* < 1%** de toutes les NF à faible risque (sur 757 épisodes) ¹
- **Délai de pousse des hémocultures positives à *P. aeruginosa* (N=136) toujours < 24h** chez 850 patients avec NF (tous niveaux de gravité) ²
- **Moxifloxacine (sans effet anti-*Pseudomonas*) équivalente à AC+C** (succès clinique: 82% vs 80%) chez 333 patients avec NF à faible risque ³
- Monothérapie de moxifloxacine **recommandée** au même niveau qu'AC+C pour le traitement probabiliste des NF à faible risque aux Pays-Bas (strong strength, high quality of evidence) ⁴

¹ Kamana M. 2005, ² Puerta-Alcade P. 2019, ³ Kern V. 2013, ⁴ de la Court JR. 2022

Un traitement oral sans fluoroquinolone est-il possible?

❖ Et pour les entérobactéries?

- Mission PRIMO, France, 2021
- Résistance de *E. coli* chez les patients vivant à domicile
 - A l'amoxicilline-acide clavulanique 15,3%
 - Aux fluoroquinolones 12,7%
 - Résistance aux fluoroquinolones en hausse de 2018 à 2021

Objectif principal

❖ Objectif principal

Démontrer la non-infériorité de AC par rapport au traitement de référence AC+C dans le traitement probabiliste ambulatoire de la fièvre post-chimiothérapie de l'adulte en hématologie

❖ Critère de jugement principal

Succès clinique: apyrexie 4 jours après la 1^{ère} dose d'antibiotique, sans modification de traitement

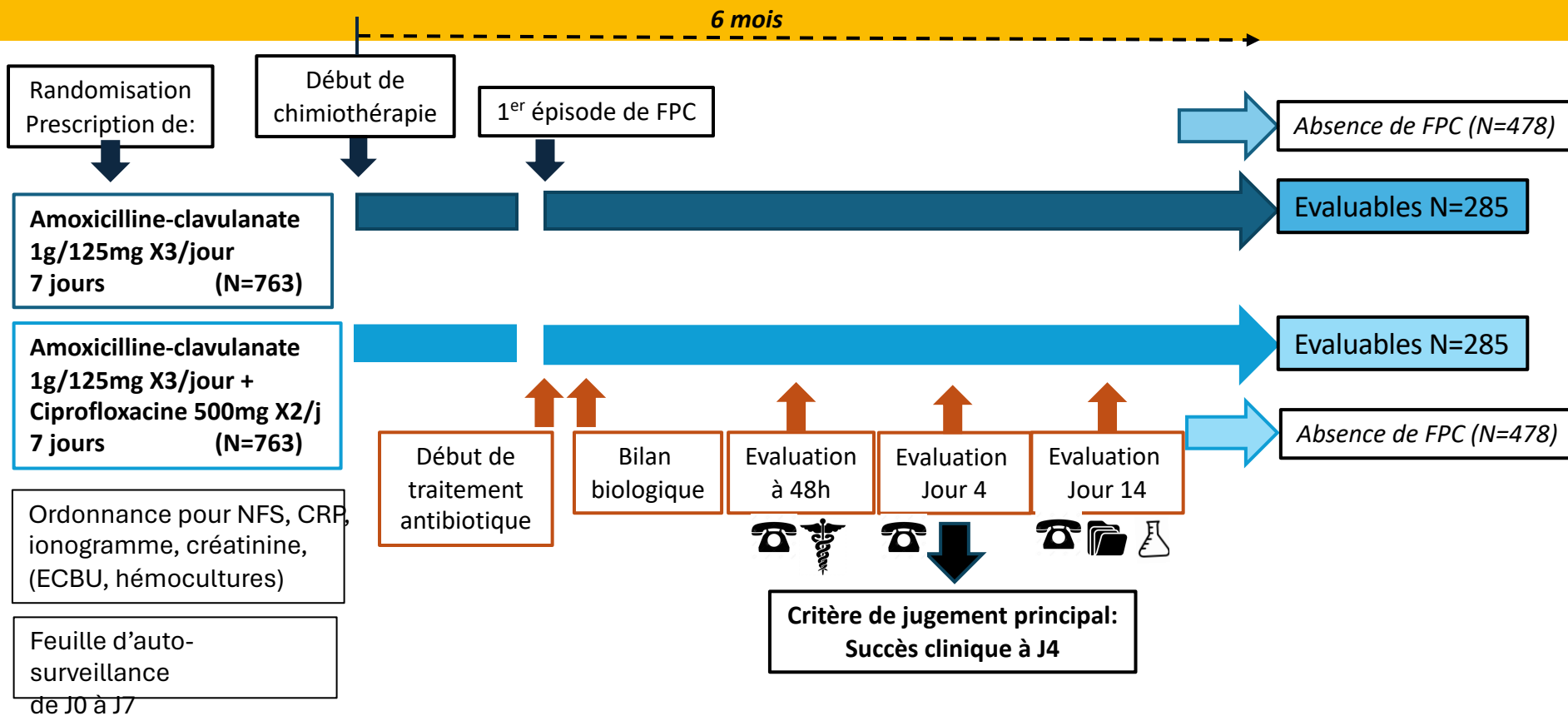
Objectifs secondaires

- ❖ **Compliance au traitement**
- ❖ **Incidence de:**
 - Modification de l'antibiothérapie
 - Rechute
 - Hospitalisation, hospitalisation en soins intensifs, décès
- ❖ **Effets indésirables du traitement**
 - Douleur tendineuse, douleur articulaire, confusion, allongement de l'espace QT, trouble du rythme cardiaque, allergie, colite à *C. difficile*
- ❖ **Dans le sous-groupe des patients neutropéniques (PNN < 500/mm³)**
 - Succès clinique à J4
- ❖ **Dans le sous-groupe des patients hospitalisés**
 - Incidence des bactériémies
 - Incidence des bactériémies à *P. aeruginosa*
 - Incidence du traitement antibiotique de l'étude inefficace contre les bactéries identifiées

Centres et effectifs

- ❖ 16 centres dont 5 CHU
- ❖ 763 patients par bras
- ❖ 1526 patients au total
- ❖ Durée d'inclusion:
24 mois

CHI de Poissy Saint Germain en Laye	Strasbourg oncologie libérale
Hôpital Mignot	Institut Curie de Saint Cloud
Hôpital Necker	CH de Bourges
Hôpital Saint Louis	CHU de Saint-Etienne
CH de Périgueux	Hôpital Pitié Salpêtrière
CH de Perpignan	CH de Valence
CHU Caen-Normandie	CH de Saint Nazaire
CHR d'Orléans	CH de Saumur



FPC: fièvre post-chimiothérapie

Critères d'inclusion

- ❖ Adultes (≥ 18 ans) atteints de:
 - Lymphome (tout type histologique)
 - Myélodysplasie traitée par azacytidine
 - Leucémie aiguë myéloblastique avec PNN $> 1000/\text{mm}^3$ au diagnostic, traitée par un schéma non-intensif *
- ❖ Consentement éclairé écrit
- ❖ Affiliés à un régime de protection sociale

* azacytidine; azacytidine+venetoclax; autre thérapie orale ciblée sur les cibles moléculaires

Critères de non-inclusion

- ❖ Patient sous regime de protection juridique
- ❖ Consentement éclairé impossible (notamment non francophone, troubles cognitifs)
- ❖ Body mass index (BMI) > 30
- ❖ Polynucléaires < 1000/mm³
- ❖ Transaminases > 5N
- ❖ Antécédent de traitement par CAR-T cells
- ❖ Antécédent de greffe de moëlle auto- ou allogénique
- ❖ Allergie à un des medicaments de l'étude
- ❖ Contre-indication aux fluoroquinolones
- ❖ Antibioprophylaxie autre que la pénicilline G ou le TMP-SMX

Contacts

❖ Investigateur – coordinateur

Dr Clara Flateau, SMIT, CH Poissy, clara.flateau@ght-yvelinesnord.fr

❖ Responsable scientifique

Pr Philippe Rousselot, Hématologie, CH André Mignot

❖ Chef de projet

Mme Laure Morisset, DRCI de Versailles, lmorisset@ght78sud.fr

❖ Membres du comité scientifique:

- Dr Géraldine SALMERON, hématologue, Poissy, geraldine.salmeron@ght-yvelinesnord.fr
- Dr Serge ALFANDARI, infectiologue, Tourcoing
- Dr Anne-Laure TAKSIN, hématologue, CH André Mignot
- Mme Chrystelle VIDAL, méthodologiste, GIRCI Ile de France

JNI 25^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

DEAUVILLE
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Merci pour votre attention

Scores de risque des neutropénies fébriles

Score MASCC: the Multinational Association for Supportive Care in Cancer	
Caractéristiques	Points
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes absents ou légers	5
Sévérité du tableau clinique initial : symptômes modérés	3
Absence d'hypotension	5
Absence de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne en l'absence d'infection fongique préalable	4
Absence de déshydratation	3
Patient ambulatoire au moment de l'apparition de la fièvre	3
Âge < 60 ans	2
Un score ≥ 21 détermine un patient à bas risque ; un score < 21 détermine	

Score CISNE: index clinique de neutropénie fébrile stable	
Caractéristiques	Points
Score ECOG PS ≥ 2	2
Hyperglycémie	2
BPCO	1
Maladie cardiovasculaire chronique	1
Mucite NCI ≥ 2	1
Monocytes < 200/ μ L	1
Classe 1 (0 point): complications 1,1%, mortalité 0% Classe 2 (1-2 points): complications 6,2%, mortalité 0% Classe 3 (>2 points): complications 36%, mortalité 3,1%	