

1	Promoteur : CHU de LIMOGES	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Augmentin 1g/200mg	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Amoxicilline/Acide clavulanique	
4	Titre complet de la recherche : Prevention of early ventilator-associated pneumonia with antibiotic therapy in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Randomized, multicenter double-blind placebo-controlled trial	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Investigateur coordonnateur : Dr Bruno FRANCOIS Investigateur associé : 152	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> :18	
7	Publications <sup>3</sup> : Prevention of ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest Journal: New England Journal of Medicine	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : 3
8.1	- date de la première inclusion : 18/08/2014	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 14/09/2017	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p><b>L'objectif principal</b> est de démontrer qu'une antibiothérapie préventive systématique par Amoxicilline/Acide Clavulanique en cure courte (48h) réduit significativement l'incidence des PAVM précoces (survenant dans les 7 premiers jours d'hospitalisation) chez les patients bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique après ACR extrahospitalier, en complément des mesures habituelles de prévention de la PAVM.</p> <p><b>Les objectifs secondaires:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer l'efficacité du traitement à l'étude sur la survenue des autres complications infectieuses précoces (7 premiers jours)</li> <li>• Evaluer l'influence du traitement à l'étude sur l'incidence et l'épidémiologie des PAVM tardives</li> <li>• Etudier l'effet du traitement sur la mortalité globale</li> <li>• Etudier l'impact du traitement à l'étude sur la consommation d'antibiotique durant le séjour en Réanimation</li> <li>• Evaluer l'influence du traitement à l'étude sur le microbiote digestif (apparition de bactéries multirésistantes [BMR])</li> <li>• Evaluer l'influence du traitement à l'étude sur le nombre de jours sans ventilation (<i>ventilator free days</i>)</li> <li>• Evaluer la sécurité d'emploi d'une antibiothérapie préventive systématique par Amoxicilline/Acide Clavulanique en cure courte (2 jours) chez les patients bénéficiant d'une HMT</li> </ul>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Etude randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 200	
12.2	- nombre de personnes analysées : 194	

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

13	<p><b>Condition médicale ou pathologie étudiée :</b> Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique</p> <p><b>Principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</b></p> <p><u>Critères d'inclusions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient majeur sous ventilation mécanique après un ACR extrahospitalier récupéré</li> <li>- Admis dans un des services de Réanimation participant à l'étude</li> <li>- Procédure d'HMT programmée (24 à 36 heures) avant la randomisation</li> <li>- Le délai entre la reprise d'une activité cardiaque efficace et la randomisation doit être &lt; à 6 heures</li> <li>- Consentement par un proche ou consentement d'urgence</li> </ul> <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes enceintes</li> <li>- Arrêt cardiaque extrahospitalier, secondaire à un rythme non choquable</li> <li>- Arrêt cardiaque intra hospitalier</li> <li>- Nécessité d'une suppléance cardiaque par circulation extracorporelle</li> <li>- Antibiothérapie en cours ou dans la semaine précédente</li> <li>- Pneumopathie concomitante</li> <li>- Colonisation connue à BMR</li> <li>- Pathologie pulmonaire parenchymateuse préalable rendant difficile l'interprétation radiologique pour le diagnostic de PAVM</li> <li>- Décision de limitation thérapeutique précoce prévisible (&lt; 7 jours)</li> <li>- Patient moribond</li> <li>- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine &lt; à 10ml/min ou sous traitement de transplantation rénale à l'inclusion</li> <li>- Patient sous tutelle ou curatelle</li> <li>- Participation à une autre étude thérapeutique au moment de la randomisation ou dans les 30 jours avant la randomisation</li> </ul>																																																
14	<p>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</p> <p>Dénomination : Amoxicilline/Acide clavulanique</p> <p>Dose : 6g/j</p> <p>Voie d'administration : Intraveineuse</p> <p>Lots :</p> <table border="1" data-bbox="217 1133 1144 1861"> <thead> <tr> <th>Lot de coffret conditionné</th><th>Lot NaCl AGUETTANT</th><th>Lot Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200 mg SANDOZ</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>Anth 1</td><td>1307248</td><td>DW9331</td></tr> <tr><td>Anth 2</td><td>1401690</td><td>DZ4624</td></tr> <tr><td>Anth 3</td><td>1401690</td><td>DZ4624</td></tr> <tr><td>Anth 4</td><td>1401690</td><td>DZ4624</td></tr> <tr><td>Anth 5</td><td>1402841</td><td>EC1752</td></tr> <tr><td>Anth 6</td><td>1402841</td><td>EC1752</td></tr> <tr><td>Anth 7</td><td>1402841</td><td>EC1752</td></tr> <tr><td>Anth 8</td><td>1402841</td><td>EC1752</td></tr> <tr><td>Anth 9</td><td>1404751</td><td>ES1799</td></tr> <tr><td>Anth 10</td><td>1404751</td><td>ES1799</td></tr> <tr><td>Anth 11</td><td>1404751</td><td>ES1799</td></tr> <tr><td>Anth 12</td><td>1404751</td><td>ES1799</td></tr> <tr><td>Anth 13</td><td>1501133</td><td>FC4261</td></tr> <tr><td>Anth 14</td><td>1501133</td><td>FC4261</td></tr> <tr><td>Anth 15</td><td>1501133</td><td>FC4261</td></tr> </tbody> </table>	Lot de coffret conditionné	Lot NaCl AGUETTANT	Lot Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200 mg SANDOZ	Anth 1	1307248	DW9331	Anth 2	1401690	DZ4624	Anth 3	1401690	DZ4624	Anth 4	1401690	DZ4624	Anth 5	1402841	EC1752	Anth 6	1402841	EC1752	Anth 7	1402841	EC1752	Anth 8	1402841	EC1752	Anth 9	1404751	ES1799	Anth 10	1404751	ES1799	Anth 11	1404751	ES1799	Anth 12	1404751	ES1799	Anth 13	1501133	FC4261	Anth 14	1501133	FC4261	Anth 15	1501133	FC4261
Lot de coffret conditionné	Lot NaCl AGUETTANT	Lot Amoxicilline/acide clavulanique 1g/200 mg SANDOZ																																															
Anth 1	1307248	DW9331																																															
Anth 2	1401690	DZ4624																																															
Anth 3	1401690	DZ4624																																															
Anth 4	1401690	DZ4624																																															
Anth 5	1402841	EC1752																																															
Anth 6	1402841	EC1752																																															
Anth 7	1402841	EC1752																																															
Anth 8	1402841	EC1752																																															
Anth 9	1404751	ES1799																																															
Anth 10	1404751	ES1799																																															
Anth 11	1404751	ES1799																																															
Anth 12	1404751	ES1799																																															
Anth 13	1501133	FC4261																																															
Anth 14	1501133	FC4261																																															
Anth 15	1501133	FC4261																																															
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 48 heures																																																
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA																																																

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<sup>7</sup> Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

17	<b>Critère(s) d'évaluation :</b>
17.1	- <u>Critère de jugement principal :</u>
17.2	survenue d'une PAVM précoce (= durant la première semaine de suivi). Toutes les PAVM ont fait l'objet
17.3	d'une adjudication par un comité indépendant en aveugle.
	- <u>Critères de jugements secondaires</u>
	- Les PAVM tardives correspondent aux PAVM survenues après la première semaine de suivi.
	- La microbiologie des PAVM a également été renseignée à chaque suspicion de PAVM.
	- Les infections secondaires autres que PAVM
	- Le statut vital à J28.
	- Le nombre de jours sous antibiotiques pendant le séjour en réanimation ainsi que le nombre de jours sous ventilation mécanique invasive et la durée de séjour en réanimation Les ventilator freedays ont été calculés en :
	• prenant comme date d'origine la date de randomisation
	• affectant la valeur zéro aux patients décédés avant J28
	• prenant en compte les jours entre deux périodes de ventilation, i.e. le délai entre la date de randomisation et la date d'extubation définitive a été soustrait à 28.
	- Le score de Pittsburgh (Cerebral Performance Category ; CPC) a été recueilli à J28, J90, 6 mois et 1 an par téléphone si le patient était sorti de réanimation. Un bon pronostic neurologique a été défini comme un patient ayant un score CPC de 1 ou 2 (versus 3, 4, 5 = mauvais pronostic neurologique).
	- Les événements indésirables ont été recueillis au cours de l'étude et traités par la pharmacovigilance de Limoges.
	- L'analyse du microbiote a été réalisée par écouvillonnage rectal à J0 et J7.
18	<b>Analyses statistiques :</b>
	Le rapport d'analyse statistique a été rédigé selon le CONSORT Statement. Le degré de signification associé aux analyses est de 0.05. Les données des patients pour lesquels aucun consentement de poursuite n'a été recueilli ont été supprimées. Deux patients n'ont reçu aucune dose de traitement. Il a été décidé, en revue de données, de les exclure des analyses.
	<u>Analyses descriptives :</u>
	Les groupes issus de la randomisation ont été présentés au moyen de statistiques descriptives. Aucun test statistique n'a été réalisé.
	<u>Analyse principale :</u>
	L'analyse portant sur la survenue d'au moins une PAVM précoce a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques compétitifs, en prenant comme événements en compétition le décès (un patient décédé n'étant plus, par définition, à risque d'avoir une PAVM) mais également le délai jusqu'à extubation puisqu'après ce délai, il ne s'agit plus d'une PAVM.
	<u>Analyses secondaires :</u>
	Le nombre de patients ayant eu au moins une PAVM tardive a été décrit dans chaque groupe. Aucune modélisation n'a été réalisée compte tenu du faible nombre d'événements.
	L'analyse a également été réalisée sur l'ensemble des PAVM (précoce et tardive confondues) selon la même méthode que celle utilisée pour le critère de jugement principal.
	Le nombre de germes et les germes retrouvés dans les PAVM confirmées ont été décrits par groupe.
	Le nombre de patients, ayant eu au moins une infection nosocomiale autre PAVM, a été décrit dans chaque groupe. Aucune modélisation n'a été réalisée compte tenu du faible nombre d'événements.
	Les taux de mortalité à J28 ont été estimés ponctuellement dans chacun des groupes. Puis, ces taux ont été comparés à l'aide d'un test du Chi-Deux.
	Le nombre de jours sous antibiotiques pendant le séjour en réanimation a été comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon.
	Les ventilator freedays à J28 ont été comparés entre les deux groupes à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon. La survenue de l'extubation a également été étudiée dans le cadre d'un modèle à risques compétitifs, en considérant le décès comme un événement en compétition.
	La sortie vivante de réanimation a été étudiée dans le cadre d'un modèle à risque compétitif, en prenant le décès comme événement en compétition.
	Les patients ayant un bon pronostic neurologique (CPC=1 ou CPC=2) ont été décrits dans chaque groupe à J28, J90, 6 mois et 1 an. Des tests du chi-deux ont été réalisés à chaque temps de suivi.
	Le nombre d'EIG a été décrit dans chaque bras. Le taux de patients ayant eu au moins un EIG a été comparé entre les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-deux.
	L'analyse du microbiote a été purement descriptive compte tenu du nombre de BMR mis en évidence.
19	<b>Résumé – conclusions de la recherche</b>
	Au total, 198 patients ont été randomisés et 194 ont été inclus dans l'analyse.
	Après décision du comité d'adjudication, 60 cas de PAVM ont été confirmés, dont 51 de PAVM précoce.
	L'incidence des PAVM était plus faible avec la prophylaxie antibiotique qu'avec le placebo (19 patients

[19%] contre 32 [34%]; rapport de risque, 0,53; Intervalle de confiance à 95%, 0,31 à 0,92; P = 0,03). Aucune différence significative entre le groupe antibiotique et le groupe témoin n'a été observée en ce qui concerne l'incidence de PAVM tardive (4% et 5%, respectivement), le nombre de jours sans ventilateur (21 jours et 19 jours), la durée du séjour en réanimation (5 jours et 8 jours si les patients sont sortis et 7 jours et 7 jours si les patients sont décédés) et mortalité au 28ème jour (41% et 37%). Au jour 7, aucune augmentation des infections secondaires n'a été identifiée. Les événements indésirables graves ne différaient pas significativement entre les deux groupes.


**- Conclusion :**

L'antibiothérapie préventive par Amoxicilline/Acide Clavulanique chez des patients bénéficiant d'une hypothermie thérapeutique de 32-34°C après un arrêt cardiaque extrahospitalier avec un rythme initial choquable a permis de réduire significativement l'incidence des PAVM précoces.

20 Date du rapport : 31/12/2019

21 Numéro EudraCT : 2014-0002020-35

22 Date de transmission du rapport : 07/01/2020

Signature :  Le Directeur de la Recherche  
et de l'Innovation

Nom / qualité : Jean-François LEFEBVRE

  
Arnaud GARCIA