

Traitement antibiotique court de trois semaines versus six semaines dans les arthrites septiques sans matériel de l'adulte

Essai randomisé ouvert de non infériorité

Promoteur: AP-HP

Investigateur coordonnateur: Dr Lélia ESCAUT, Service des maladies infectieuses, Hôpital de Bicêtre

Co-investigateur coordonnateur: Pr Raphaele SEROR, Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre

Responsable scientifique: Pr Xavier MARIETTE, Service de Rhumatologie, Hôpital de Bicêtre

Analyste médico-économique: Pr Isabelle DURAND-ZALESKI, GH Albert Chenevier- Henri Mondor

Responsable déléguée URC-HuPS: Dr Hélène AGOSTINI

Coordinatrices d'Etudes Cliniques URC-HuPS : Domitille MOLINARI & Margaux CHABERT

Attachés de Recherche Clinique URC-HuPS : Alya MARIR



OBJECTIF PRINCIPAL

Démontrer la non-infériorité d'un traitement antibiotique court de 3 semaines vs 6 semaines dans l'arthrite septique sans matériel, en termes de pourcentage de patients guéris à 16 semaines

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Guérison à 16 semaines après le début de l'antibiothérapie efficace

La guérison est définie par :

- ▶ Absence de signes cliniques d'infection articulaire et
- ▶ Absence d'échec du traitement et
- ▶ Absence de rechute et

Echec :

- Persistance ou aggravation de l'arthrite avant l'arrêt des antibiotiques
- Complications septiques secondaires ou décès toutes causes confondues avant l'arrêt des antibiotiques

Rechute :

- Nouvelle arthrite septique avec la même bactérie initiale avant la fin du suivi et après l'arrêt des antibiotiques

OBJECTIFS SECONDAIRES

OBJECTIFS CLINIQUES

- **Démontrer la non infériorité en termes de :**
 - Pourcentage de patients guéris à 24 semaines
 - Pourcentage de patients guéris à 16 et 24 semaines selon le type de bactérie
 - Pourcentage d'échec et rechute à 6, 16, 24 semaines
 - Pourcentage de modification des antibiotiques
 - Qualité de vie, évaluée par le questionnaire EQ - 5D - 3L à 3, 6, 16, 24 semaines
 - Incidence et nature des effets indésirables
 - Douleur articulaire résiduelle à 16 et 24 semaines
 - Mobilité de l'articulation à 16 et 24 semaines
 - Résultat radiologique à 16 et 24 semaines
- **Etudier les facteurs de risques d'échec et rechute si le nombre d'évènements le permet**

OBJECTIFS MEDICO- ECONOMIQUES

- Estimer le rapport incrémental coût-efficacité et coût- utilité dans le groupe traité 3 semaines vs 6 semaines
- Comparer la durée du séjour hospitalier et le cout total de traitement entre les deux groupes

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Guérison à 24 semaines
- Guérison à 16 et 24 semaines selon le type de bactérie
- Taux d'échec et rechute à 6, 16, 24 semaines
- Modification du traitement antibiotique
- Qualité de vie des patients (EQ-5D-3L) à 3, 6, 16 et 24 semaines
- Incidence et nature des effets indésirables
- Douleur articulaire résiduelle à 16 et 24 semaines
- Mobilité de l'articulation à 16 et 24 semaines
- Résultats radiologiques (rétrécissement de l'espace articulaire, destruction osseuse) à 16 et 24 semaines
- Facteurs de risques d'échec et rechute

CRITERES D'INCLUSION

- ✓ **Arthrite septique sans matériel** définie par :
 - ✓ signes cliniques (articulation chaude, rouge, augmentée de volume, douloureuse)
et
 - ✓ documentation microbiologique (liquide articulaire ou hémoculture) avec identification et antibiogramme
- ✓ **Age de 18 ans ou plus**
- ✓ **Consentement éclairé signé**
- ✓ **Affiliation à un régime de sécurité sociale française**



CRITERES DE NON INCLUSION

- ⊗ Arthrite sur matériel prothétique
- ⊗ Arthrite septique dans les derniers 12 mois
- ⊗ Ostéomyélite
- ⊗ Abscesses des parties molles
- ⊗ Pied diabétique
- ⊗ Choc septique
- ⊗ Arthrite due aux bactéries résistantes aux antibiotiques oraux
- ⊗ Arthrite due aux microorganismes suivants : mycobactéries, levures, *Brucella*, *Borrelia*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Nocardia*, *Mycoplasma* spp, *Pseudomonas aeruginosa*
- ⊗ Insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min) au moment de la randomisation
- ⊗ Neutropénie (PNN < 500/mm³)
- ⊗ Difficultés de compliance aux antibiotiques oraux
- ⊗ Contre-indications aux antibiotiques oraux indiqués dans le traitement
- ⊗ Grossesse ou allaitement
- ⊗ Curatelle / Tutelle / Sauvegarde de justice
- ⊗ Patient participant à une autre étude interventionnelle



CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Durée totale de la recherche : **36 mois**

Période d'inclusion
30 mois

6 mois de suivi

(incluant la prise de traitement 3 semaines /
6 semaines)

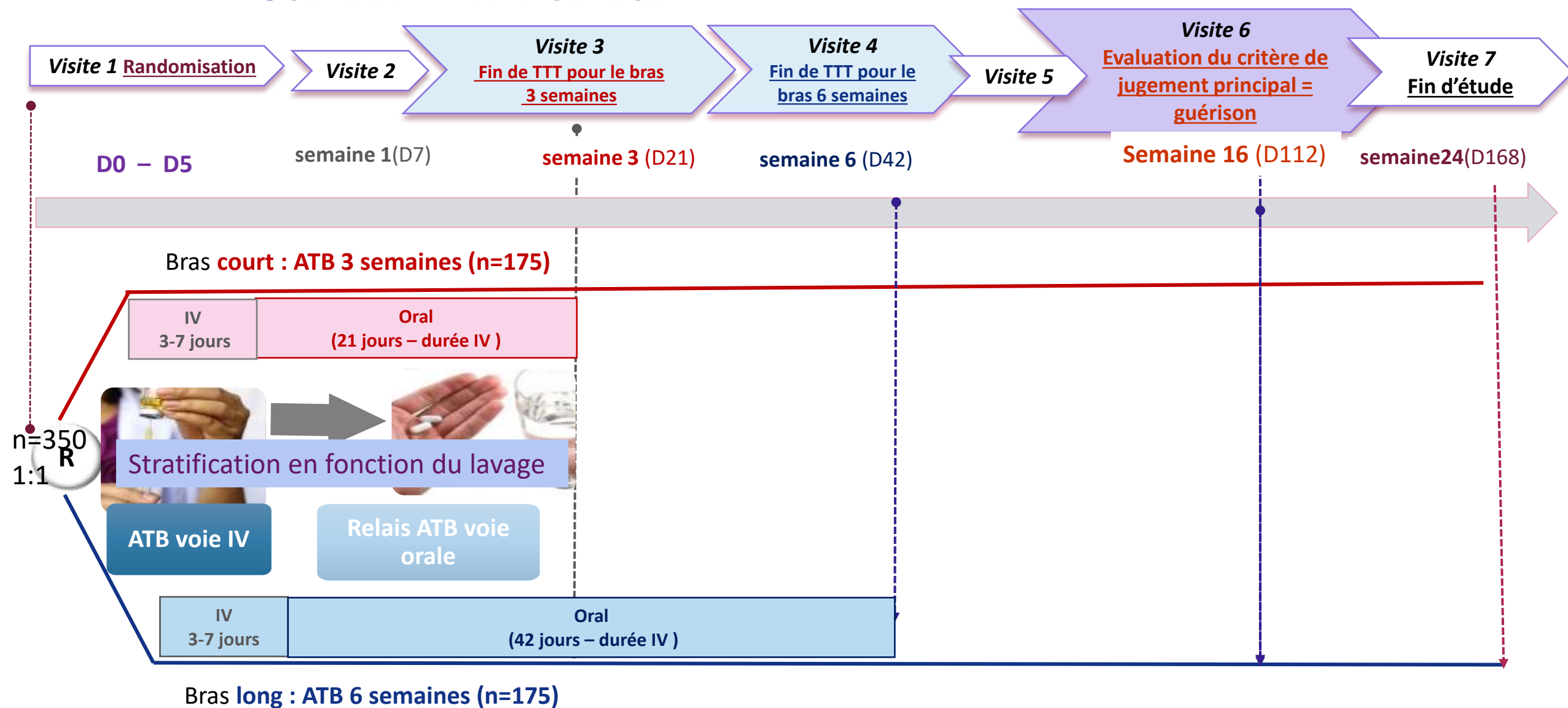
Objectif d'inclusion par centre par an : **3 à 4 patients**

Objectif d'inclusion par mois : **12 patients**

350 patients au total

Durée de participation d'un patient : **6 mois**

SCHÉMA DE LA RECHERCHE



Décembre 2017



PHRC accepté

Septembre 2018
Novembre 2018



Accord de l'ANSM (19/09/2018)
Accord du CPP (08/11/2018)

Ouverture des 52 centres

- décembre 2018 - mai 2019 : 36 centres
- mai 2019 - décembre 2019 : 16 centres

Début des inclusions : décembre 2018
Premier patient inclus : février 2019

Décembre 2019

Août 2021



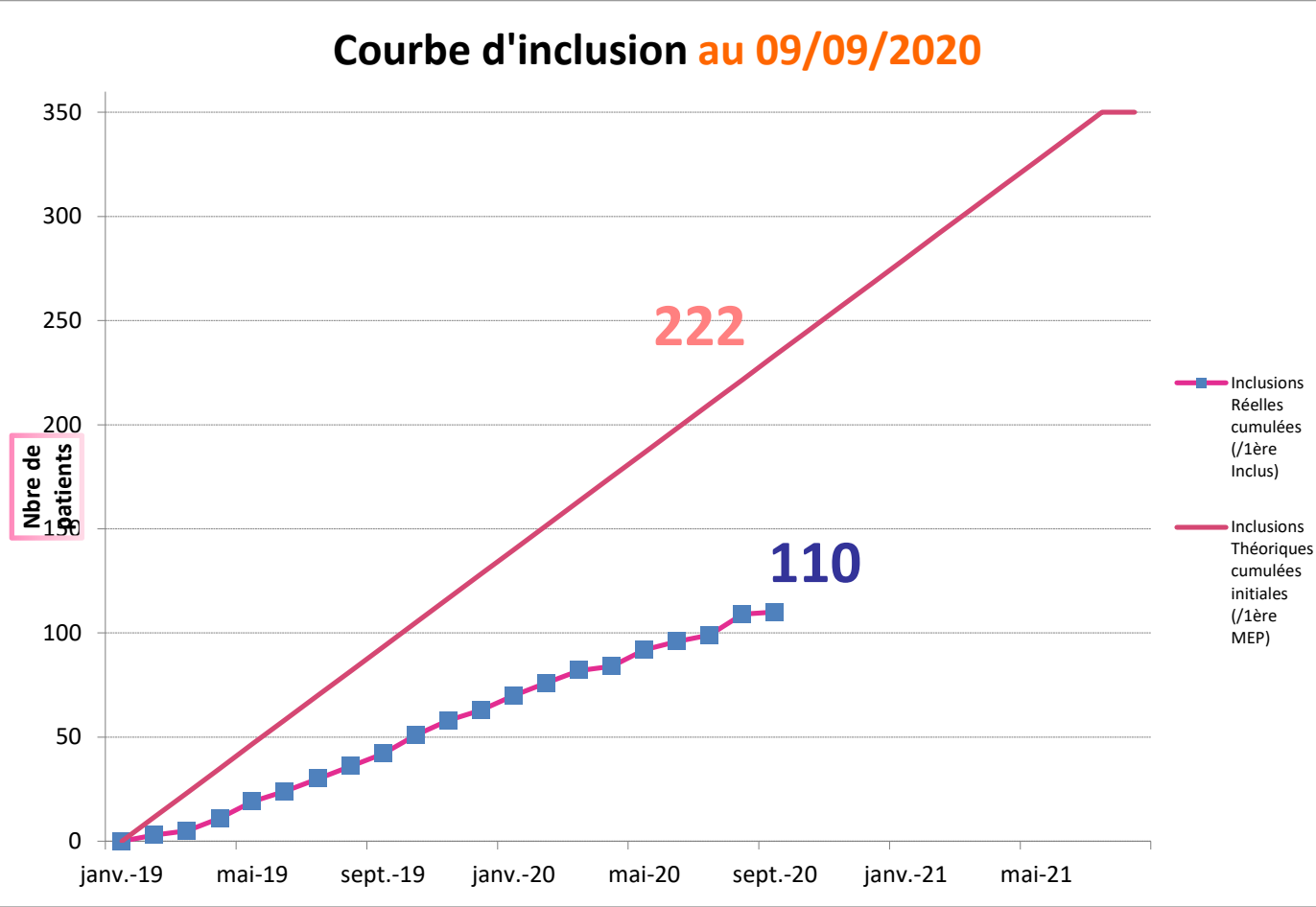
Fin des inclusions



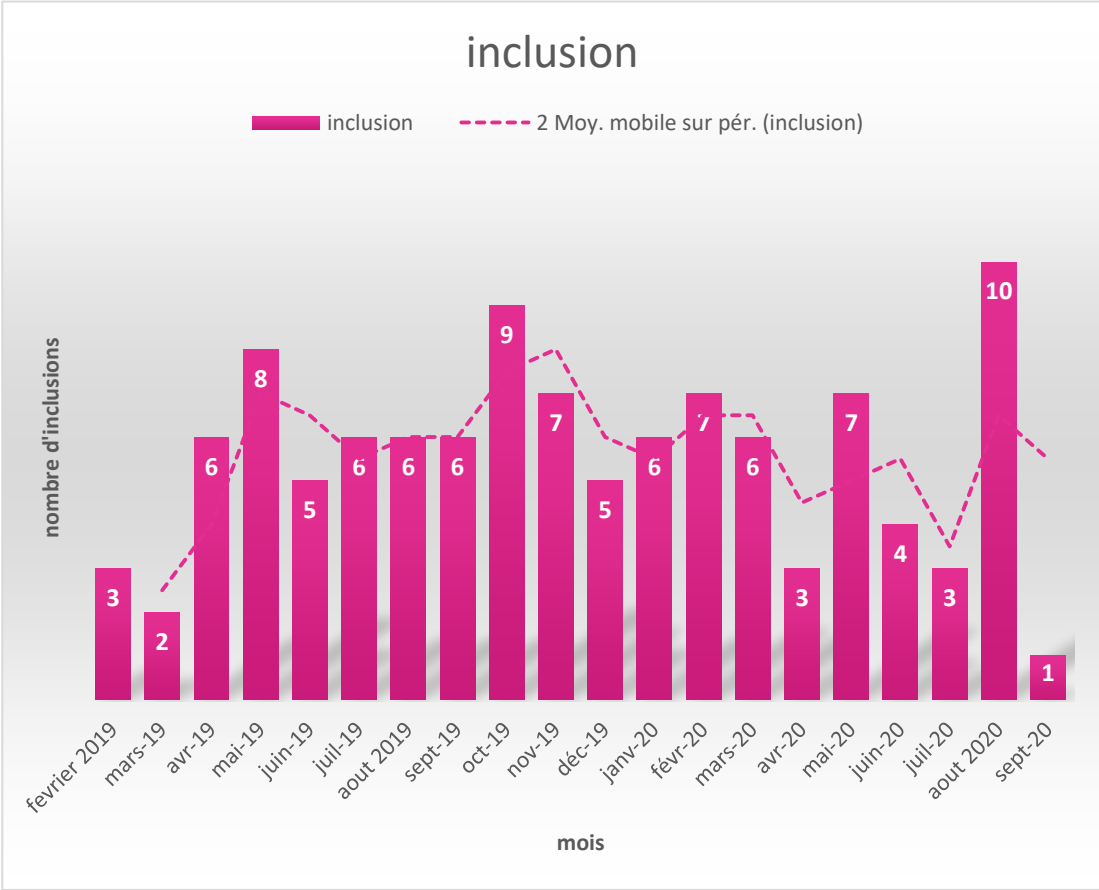
Période écoulée : 19 mois
→ période d'inclusion restante : **11 mois**

ETAT DES INCLUSIONS DES PATIENTS DANS L'ETUDE

110 patients inclus sur 222 attendus à ce jour (50% de l'objectif)



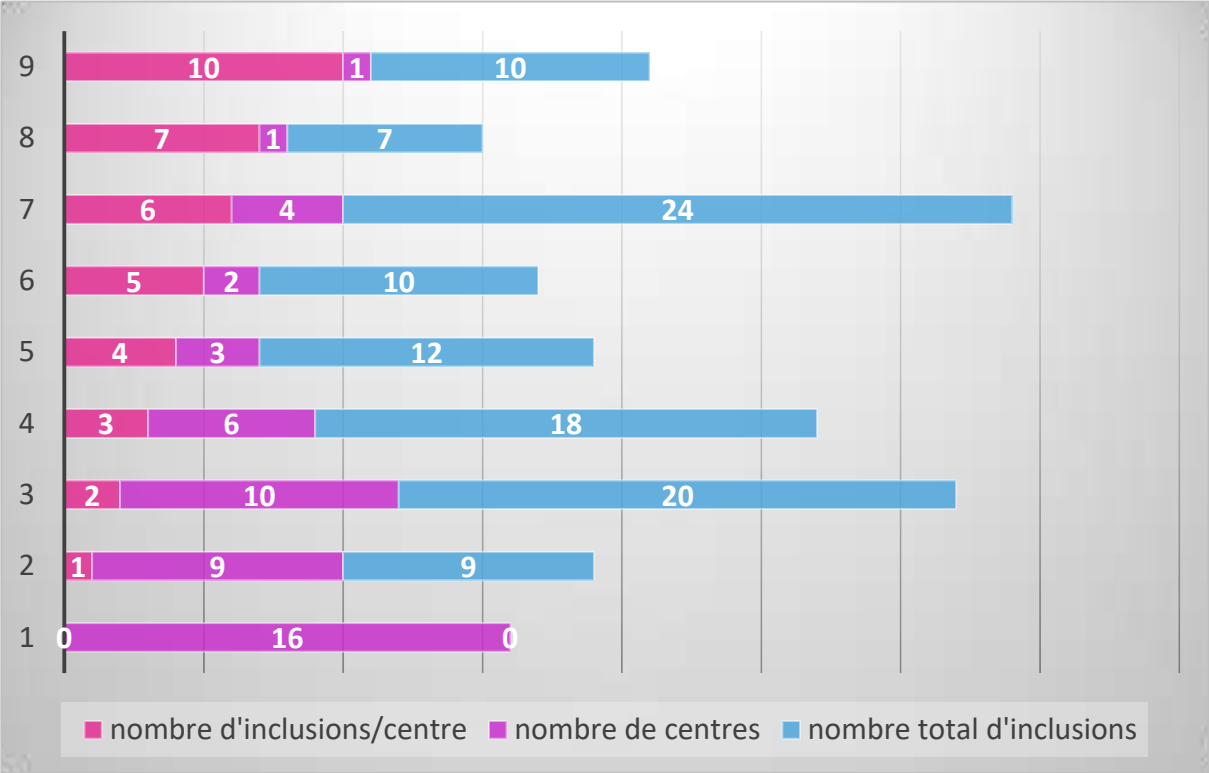
Objectif initial inclusions/**mois** : 12 patients/mois



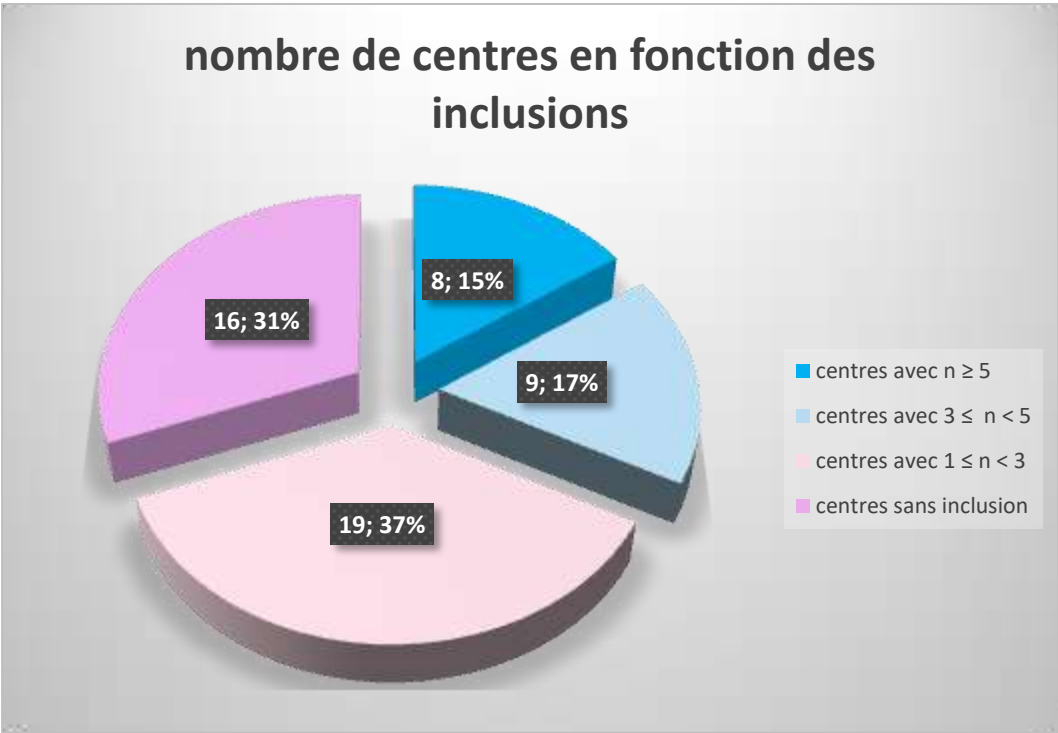
Moyenne inclusions réalisées : 6 patients/mois
Médiane inclusions réalisées : 6 patients/mois

ETAT DES INCLUSIONS DES PATIENTS PAR CENTRE

Nombres d'inclusions par centre



110 patients randomisés



Objectif initial inclusions/**centre** :
❑ 4 patients /an
❑ 6 patients/19 mois

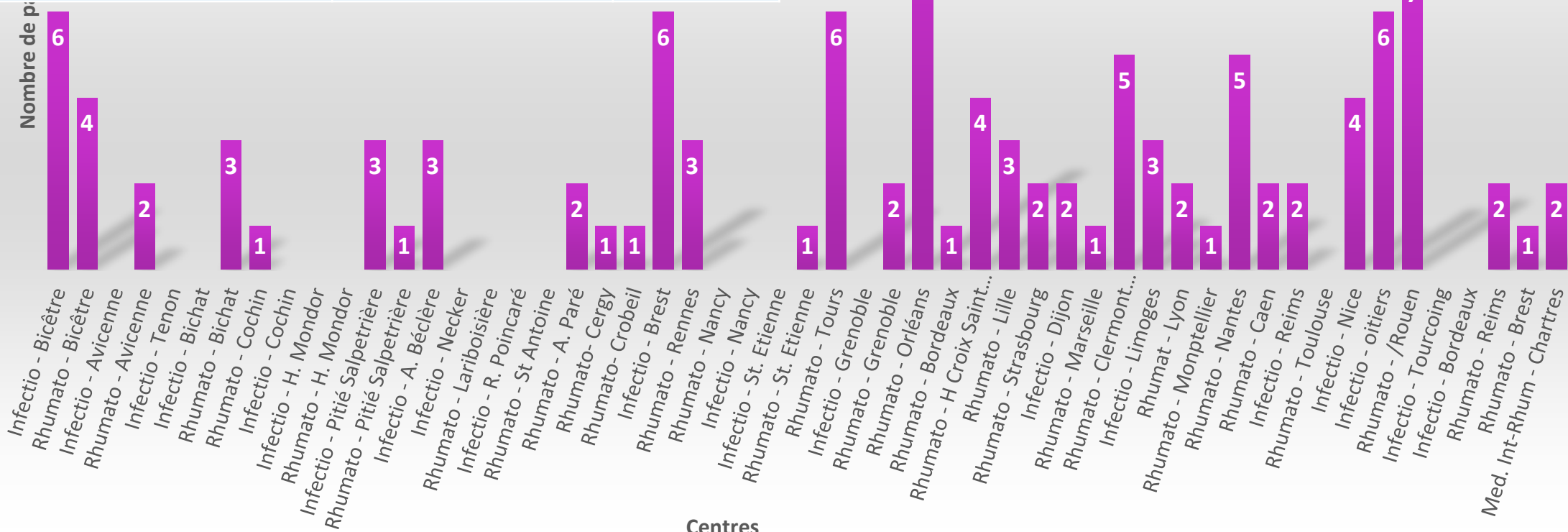
Objectif atteint dans 6/52 centres (11%)

35 centres (68%) < 3 patients en 19 mois
16 centres (31%) aucune inclusion

Top 5 des centres recruteurs

ETAT DES INCLUSIONS DES PATIENTS PAR CENTRE

Centres	Investigateur Principal	Randomisations
032 – Orléans - Rhumatologie	Dr Carine SALLIOT	10
049 - Rouen - Rhumatologie	Dr Marie KOZYREFF-MEURICE	7
048 – Poitier – Maladies Infectieuses	Dr France CAZENAVE-ROBLOT	6
029 – Tours - Rhumatologie	Dr Isabelle GRIFFOUL-ESPITALIER	6
022 – Brest – Maladies Infectieuses	Pr Séverine ANSART	6
001 - Bicêtre – Maladies infectieuses	Dr Lélia ESCAUT	6
039 – Clermont Ferrand -Rhumatologie	Dr Martin SOUBRIER	5
043 –Nantes - Rhumatologie	Dr Benoit LE GOFF	5
002 – Bicêtre - Rhumatologie	Pr Xavier MARIETTE	4
047 – Nice –Maladies infectieuses	Dr Johan COURJON	4
034 – Croix Saint Simon	Dr Valérie ZELLER	4



QUELQUES CHIFFRES

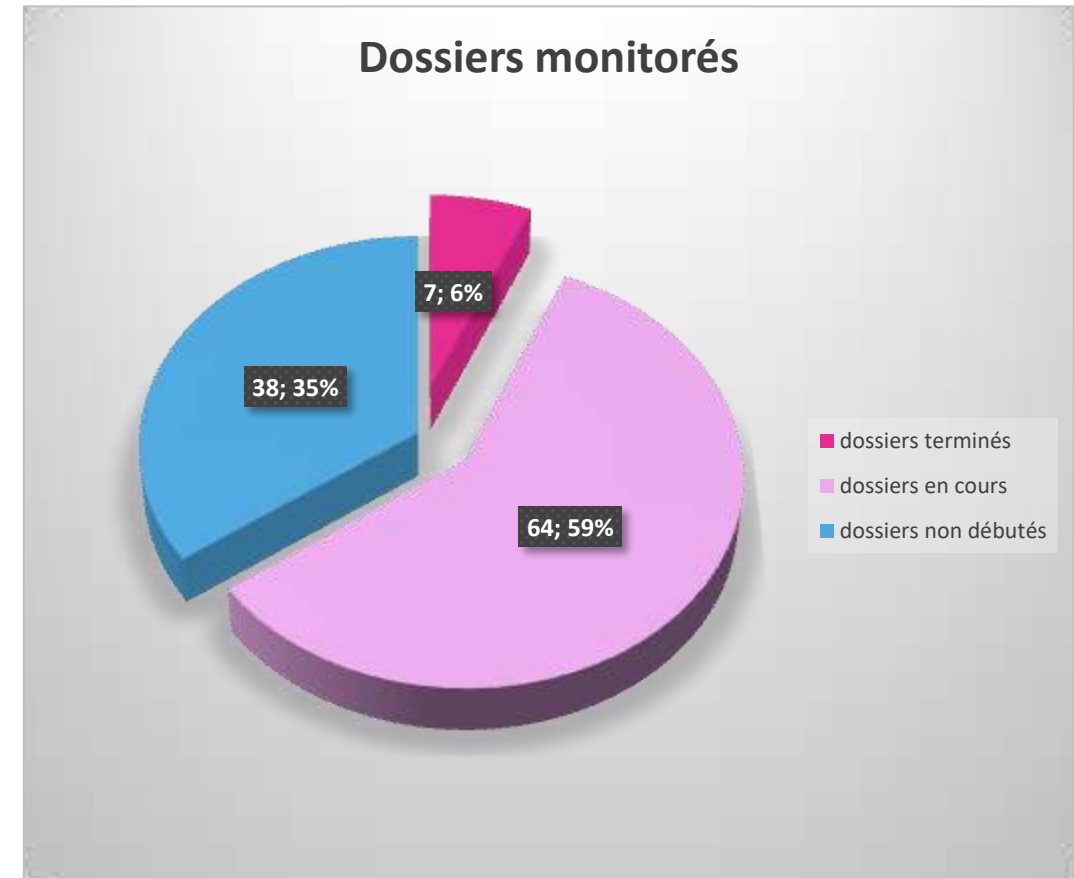
☐ Nombre total de **patients randomisés** : **110**

✓ **55 dans le bras court**

✓ **55 dans le bras long**

☐ **Drainage chirurgical**

réalisé ou prévu à la randomisation : **48**



DIFFICULTES

Retard dans les inclusions **50% de la cible**

- Tous les centres n'ont pas inclus (manque d'effectif, surcharge de travail, compétition dans les études ?)
- Départ d'investigateur principal non anticipé => centre devient non actif
- Accentuation du retard à cause du COVID-19

ACTIONS MENEES

- Envoi régulièrement de newsletters aux centres

newsletter 1 : février 2019 ; newsletter 2 : mai 2019; newsletter 3 : septembre 2019 ;
newsletter 4 : janvier 2020 ; newsletter 5 : juin 2020

- Questionnaire pour évaluer les difficultés
- Affiche d'information pour les équipes des centres investigateurs
- Lettre aux bactériologistes pour activation circuit
- Amendement pour changement d'IP et rajout de 14 centres (juin 2020)



période d'inclusion restante : **11 mois**

Objectif 23 patients/mois

Objectif 4 patients /centre

Un amendement a été soumis aux autorités en avril 2020

ayant reçu l'avis favorable du CPP IDF II le 23/06/2020 et l'autorisation de l'ANSM le 26/06/2020

➤ **Suppression d'un critère de non-inclusion :**
abcès des parties molles

➤ **Ajout de 14 centres participants :**

- Centre 055, Rhumatologie, Le Mans
- Centre 056, Rhumatologie, Vichy
- Centre 057, Rhumatologie, Mulhouse
- Centre 058, Rhumatologie, Argenteuil
- Centre 059, Rhumatologie, Aulnay-sous-bois
- Centre 060, Unité Transversale de Trt des Infections H Mondor
- Centre 061, Rhumatologie, La Roche sur Yon
- Centre 062, Médecine Interne et de Maladies Infectieuses Antibes
- Centre 063, Infectiologie, Annecy
- Centre 064, Maladies Infectieuses et Médecine Interne, Melun
- Centre 065, Médecine Interne, Mont de Marsan
- Centre 066, Médecine Interne, infectieuse et du sang, Quimper
- Centre 067, Maladies infectieuses et Tropicales, Saint Malo
- Centre 068, Maladies Infectieuses et Rhumatologie, Bourges

➤ **Changement d'investigateur principal pour les 7 centres suivants :**

- Centre 009, Maladies infectieuses, Cochin
- Centre 010, Maladies infectieuses, Mondor
- Centre 017, Médecine Interne, Ambroise Paré
- Centre 025, Maladies Infectieuses, Nancy
- Centre 026, Maladies Infectieuses, Saint Etienne
- Centre 029, Rhumatologie, Tours
- Centre 038, Rhumatologie, Marseille

Ouverture des centres septembre-décembre 2020
Signature des conventions



Les documents en vigueur sont :

- Protocole version 3.0 du 18/04/2020
- Résumé du protocole version 3.0 du 18/04/2020
- Liste investigateur (addendum 1 au protocole) version 3.0 du 18/04/2020

En conclusion

- ❑ SHASAR avance malgré les difficultés
- ❑ Le soutien et l'implication des centres ouverts restent très importants
- ❑ La participation des nouveaux centres est essentielle

Remerciements à tous ceux qui participent à SHASAR

- Investigateurs
- Équipe URC Paris Sud
- RENARCI (Marion Noret)
- CRI-IMMEDIATE