

## Résumé - Recherche Clinique

### **Impact of rifampicin in treatment outcome of *Cutibacterium acnes* prosthetic joint infections RIFACute**

**EUCT 2022-502974-18-00**

<b>Titre</b>
Impact de la rifampicine dans le traitement des infections de prothèse articulaire (IPA) à <i>Cutibacterium acnes</i>
<b>Promoteur</b>
CHU de NICE
<b>Investigateur coordonnateur</b>
Dr Johan COURJON
<b>Justification / Rationnel de l'étude</b>
<p><i>Cutibacterium acnes</i> est impliqué dans près de 40% des IPA de l'épaule. Après la prothèse de l'épaule, <i>C. acnes</i> affecte principalement les prothèses de hanche. Un travail récent du CRIOAc de Lyon (France) avec des données axées principalement sur les IPA de la hanche et du genou a rapporté que <i>C. acnes</i> est la principale cause d'IPA tardive après les staphylocoques à coagulase négative (hors IPA aiguë tardive). Au cours de ces infections, le biofilm, tel que produit par <i>C. acnes</i> pendant une IPA, représente un obstacle majeur à la guérison du patient. Comme les bactéries associées au biofilm ont un métabolisme plus lent et un taux de multiplication plus faible que les bactéries planctoniques, la sensibilité aux antibiotiques peut être modifiée.</p> <p>La rifampicine est un antibiotique présentant des concentrations minimales inhibitrices basses contre <i>S. aureus</i> et les staphylocoques à coagulase négative associés au biofilm. Son utilisation influe de façon significative l'évolution des patients avec IPA à staphylocoque.</p> <p>Pour montrer que la rifampicine peut améliorer le pronostic des IPA à <i>C. acnes</i>, un essai randomisé est nécessaire.</p>
<b>Objectif principal et objectifs secondaires</b>
i) Objectif principal :
Étudier la guérison clinique de l'IPA monomicrobienne à <i>C. acnes</i> évaluée 24 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie : rifampicine en association avec un autre traitement antibiotique comparativement à une monothérapie antibiotique (sans rifampicine).
ii) Objectifs secondaires :
Étudier l'efficacité de la rifampicine en fonction de l'antibiotique associé.
Étudier la guérison clinique des infections mono-microbiennes des prothèses articulaires à <i>C. acnes</i> , évaluée 12 mois (M12) après l'arrêt de l'antibiothérapie incluant la rifampicine en association comparativement à une monothérapie antibiotique (sans rifampicine).
<b>Critères d'évaluation</b>
i) Critère d'évaluation principal :

## Résumé - Recherche Clinique

Taux d'échec de prise en charge de l'infection par *C. acnes* des articulations prothétiques défini par :

- l'isolement de *C. acnes* sur deux échantillons distincts prélevés au cours d'une nouvelle révision chirurgicale nécessaire pour contrôler une infection présumée de l'articulation suivie (rougeur et/ou douleur et/ou inflammation et/ou fistule) pendant les 24 mois de suivi = RECHUTE
- l'isolement d'une nouvelle bactérie sur une aspiration articulaire (bactérie pathogène) ou sur des échantillons per-opératoires (bactérie pathogène ou commensale) = NOUVELLE INFECTION
- l'isolement de *C. acnes* sur deux échantillons distincts prélevés au cours de la deuxième étape d'une stratégie de révision en deux étapes = ÉCHEC PRÉCOCE

ii) Critères d'évaluation secondaires :

Taux d'échec probable suspecté du traitement de l'infection articulaires prothétiques à *C. acnes* en cas de signes cliniques spécifique (fistule) et/ou liquide synovial inflammatoire sans résultat positif microbiologique et/ou résultats histopathologiques après révision sans résultat microbiologique positif au cours des 24 mois de suivi.

Taux d'échec de prise en charge de l'infection par *C. acnes* des articulations prothétiques (tel que défini pour le paramètre primaire) au cours des 24 mois de suivi selon les deux antibiotiques utilisables dans l'essai (amoxicilline et moxifloxacine).

Taux d'échec de prise en charge de l'infection par *C. acnes* des articulations prothétiques (tel que défini pour le point final primaire) au cours des 12 mois de suivi.

### Durée de l'étude

La durée prévue de l'étude : 48 mois (durée totale de l'étude = durée de la phase d'inclusion + durée de participation pour un patient)

### Méthodologie

Essai clinique comparatif multicentrique randomisé en ouvert (deux bras parallèles).

### Critères de sélection

i) Critères d'inclusion :

- Âge ≥ 18 ans ;
- Infection mono-microbienne tardive, à *Cutibacterium acnes* sensible à la rifampicine, suite à l'arthroplastie totale du genou (PTG) ou à l'arthroplastie de la hanche (Total ou hémiparthroplastie) ou à l'arthroplastie de l'épaule (totale ou hémiarthroplastie), traitée chirurgicalement par une révision en un ou deux temps ;
- Détection de *C. acnes* sur deux échantillons distincts prélevés au cours d'une intervention ou d'une révision en deux étapes ; au moins une détection par méthode de culture conventionnelle est nécessaire. Les techniques de biologie moléculaire (ADNr 16s, métagénomique) peuvent être utilisées pour caractériser comme positif d'autres prélèvements ;
- D'après le test de sensibilité aux antimicrobiens de *C. acnes* et les antécédents médicaux du patient, l'IPA peut être traité avec de l'amoxicilline ou de la moxifloxacine ;
- Patient(e) enregistré(e) auprès de la sécurité sociale ;
- Formulaire de consentement éclairé signé ;
- Femme en âge de procréer ayant une contraception hautement efficace telle qu'un dispositif implantable utérin, un implant hormonal intra-utérin, une occlusion bilatérale des trompes documentée, un partenaire ayant effectué une vasectomie (documenté) ou pratiquant l'abstinence. Cette contraception devra être maintenue pendant toute la durée du traitement et jusqu'à la fin de l'exposition systémique à celui-ci.

## Résumé - Recherche Clinique

### ii) Critères de non inclusion :

- Contre-indication à la rifampicine (incluant la prise de traitement(s) en cours contre-indiqué(s) en association avec la rifampicine) ;
- Contre-indication à l'amoxicilline ET à la moxifloxacine (incluant la prise de traitement(s) en cours contre-indiqué(s) en association avec ces deux antibiotiques) ;
- Cirrhose du foie ;
- Grossesse ;
- Porphyrie ;
- Insuffisance rénale avec GFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD) ;

### Déroulement de l'étude

Une fois que le consentement éclairé est signé et dès que les résultats des tests de sensibilité sont connus, la randomisation pourra être effectuée.

Le patient sera randomisé dans un groupe avec traitement antibiotique seul (amoxicilline ou moxifloxacine) ou en association avec la rifampicine.

### Suivi clinique

Les visites avec le médecin responsable des maladies infectieuses sont prévues à D15 (+/- 6j), D36 (+/- 6j), M2 (+/- 10j), M4 (+/- 2 semaines), M12 (+/- 1 mois), M24 (+/- 1 mois).

Au cours de ces visites, les éléments suivants seront évalués et consignés :

- tous les éléments définissant l'échec,
- tolérance à l'antibiothérapie à D15, D36, M2, M4,
- absence de défaillance à M12 et M24,
- la survenue d'événements indésirables graves (EIG).

### Suivi biologique

La numération sanguine complète, les électrolytes sériques, la créatinine sérique, les enzymes hépatiques et la protéine c-réactive seront surveillés à D8, D15, D22, D36, D57.

### Analyse statistique

#### i) Données générales

Les analyses statistiques seront effectuées par le Département de biostatistique épidémiologique et de données sanitaires (DEBDS), Centre Antoine Lacassagne, Nice, France. Un plan d'analyse statistique (PAS) sera produit par le statisticien avant l'inclusion du premier patient (version n° 1). Ce document sera validé par le Comité de pilotage. Le PAS peut être révisé au cours de l'étude en cas de modification substantielle du protocole ou suite aux recommandations du Comité indépendant de suivi des données.

#### ii) Analyse du critère de jugement principal

L'analyse de non-infériorité du pourcentage des taux d'événements indésirables entre les deux groupes de traitement sera effectuée au moyen du test de Dunnett et de Gent. Comme indiqué dans les ICH-E9, les analyses seront effectuées sur différentes populations sélectionnées : Per protocole puis ITT modifié (ITTm). En cas de résultats non concordants entre ces analyses, nous discuterons et interpréterons avec précision les éléments qui impliquent ces écarts. Une analyse intermédiaire évaluée selon la méthode Lan-DeMets est prévue après l'inclusion des 106 premiers patients, considérant un risque bêta de 0,042 pour conclure à l'abandon pour futilité.

## Résumé - Recherche Clinique

### iii) Analyse des critères de jugements secondaires

L'analyse de supériorité du critère du taux de réussite au cours des 12 mois de suivi selon les deux compagnons utilisables dans l'essai (amoxicilline et moxifloxacine) entre les 2 bras de traitement sera effectuée en utilisant le test Chi2 ou Fisher dans le cas peu probable de non-respect des conditions d'application Chi2. Les analyses seront effectuées sur la population ITTm.

L'analyse de la supériorité du critère du taux de réussite au cours des 12 mois de suivi entre les 2 groupes de traitement sera effectuée à l'aide du test Chi2 ou Fisher dans le cas peu probable de non-conformité aux conditions d'application Chi2. Les analyses seront effectuées sur la population ITTm.

### Retombées attendues

Amélioration du pronostic des IPA à *C. acnes* si l'intérêt de la rifampicine est démontré.

Si l'intérêt de la rifampicine n'est pas démontré alors son utilisation dans cette indication pourra être stoppée et une exposition inutile sera évitée aux patients (épargne d'effets secondaires)