

Comparaison de la rifabutine et de la rifampicine dans le traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèse à staphylocoque prises en charge par synovectomie-lavage et antibiothérapie : un essai multicentrique randomisé ouvert de non infériorité

Promoteur : Centre Hospitalier de Tourcoing

Investigateur coordonnateur : Professeur Olivier ROBINEAU

RESUME

A partir de la version 4.0 du 06/06/2024 du protocole du projet RIFAMAB

Table des matières

1-	Justification scientifique de l'étude.....	2
2-	Objectifs.....	3
a-	Principal	3
b-	Secondaires	3
3-	Critères d'évaluations.....	3
a-	Principal	3
b-	Secondaires	4
4-	Critères d'inclusion et de non-inclusion	5
a-	Inclusion	5
b-	Non-inclusion.....	5
5-	Déroulement de l'étude	6
6-	Schéma expérimental.....	7
7-	Calendrier des visites.....	7
8-	Traitement de l'étude, groupe, acte et procédures supplémentaires	8
9-	Nombre patients et de centres	9
10-	Analyses statistiques	9
11-	Comité de surveillance indépendant.....	9
12-	Bénéfices, risques et contraintes	10
13-	Calendrier prévisionnel	11

1- Justification scientifique de l'étude

L'infection ostéo-articulaire prothétique (IOAP) survient dans une minorité d'arthroplasties pratiquées. Bien qu'elle soit rare, l'IOAP est la complication la plus grave, survenant dans 0,8 à 1,9 % des arthroplasties du genou et 0,3 à 1,7 % des arthroplasties de la hanche. Le nombre d'arthroplasties totales augmente avec près de 150 000 arthroplasties de hanche et 150 000 arthroplasties de genou réalisées en France en 2017. Le nombre total d'IOAP diagnostiquées et prises en charge devrait augmenter en conséquence. Les staphylocoques sont impliqués dans plus de la moitié des cas d'infections prothétiques de la hanche et du genou. La rifampicine, un antibiotique de la famille des rifamycines, est essentielle dans le traitement des IOAP staphylococciques. Les directives internationales recommandent son utilisation en association avec d'autres antibiotiques, en particulier dans les IOAP gérés par débridement, les antibiotiques et la rétention des implants : la stratégie DAIR. L'efficacité du traitement contenant de la rifampicine dans cette situation est d'environ 80%, selon des études récentes. Toutefois, le traitement d'association par la rifampicine est difficile à gérer en raison de sa tolérance, y compris les interactions médicamenteuses potentielles. Jusqu'à 20 % des patients recevant de la rifampicine pour les IOAP doivent arrêter prématièrement leur traitement. La rifabutine est structurellement apparentée à la rifampicine, mais ces deux molécules diffèrent par leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La rifabutine a un Cmax inférieur qui est compensé par des CMI plus faibles et des concentrations tissulaires et intracellulaires plus élevées en relation avec une meilleure lipophilie. La rifabutine est très active contre les *Staphylococcus spp.* sensibles et résistants à la méticilline. La Rifabutine a un meilleur profil de tolérance que la rifampicine concernant le risque d'interaction avec des médicaments concomitants et des troubles hépatiques. Des exemples de tuberculose révèlent qu'environ 5 % des patients ont arrêté la rifabutine en raison d'effets secondaires. Cet avantage est susceptible d'améliorer le respect du traitement, en particulier en cas de traitement prolongé de l'ostéomyélite. Notre hypothèse est que la rifabutine pourrait être une autre option antibiotique aussi efficace que la rifampicine pour le traitement des IOAP staphylococciques, avec un meilleur profil de sécurité. Notre objectif est de démontrer la non-infériorité de la rifabutine par rapport à la rifampicine prescrite dans le traitement combiné des IOAP.

Il n'existe qu'un seul essai randomisé pour guider le traitement antibiotique de l'IOAP. Notre objectif est d'effectuer une étude prospective randomisée comparant deux régimes médicamenteux pour les IOAP traités par DAIR. Les études rétrospectives et les cohortes indiquent que les taux de rémission sont améliorés grâce à l'utilisation de la rifampicine en particulier avec la rifampicine-fluoroquinolone. À ce jour, il n'y a pas d'autre solution que la rifampicine en termes d'efficacité dans ces milieux. En raison d'une tolérance modeste à la rifampicine, comparer cette molécule à une molécule similaire avec moins d'effets secondaires connus semble être d'intérêt. De plus, la rifabutine n'a jamais été

évaluée en dehors du contexte de la tuberculose, en dépit de son efficacité reconnue contre les bactéries Gram positif.

2- Objectifs

a- Principal

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que la rifabutine orale est non inférieure à la rifampicine orale dans la stratégie DAIR pour les infections ostéo-articulaires prothétiques dues aux staphylocoques (*S. aureus* et *Staphylocoques Coagulase-Négatifs - CoNS*) sensibles ou résistants à la méticilline.

b- Secondaires

Comparer entre les 2 bras de traitement rifampicine et rifabutine :

1. Tolérance I : apparition d'événements indésirables graves (EIG), y compris le décès (toutes causes confondues) ;
2. Tolérance II : survenue de tout événement indésirable pouvant être lié à la rifampicine ou à la rifabutine
3. Tolérance III : Proportion de patients de chaque bras qui achèveront la durée de 12 semaines de traitement à la rifampicine/rifabutine, fin anticipée de la période prévue de 12 semaines d'antibiotiques ;
4. Adhésion au régime antibiotique
5. Qualité de vie, telle qu'évaluée par le questionnaire EQ 5D 5L ;
6. Pronostic fonctionnel à l'aide des scores d'Oxford pour la hanche et le genou (questionnaire d'Oxford) ; évolution en fonction de la localisation de l'IOAP ;
7. Efficacité à long terme du traitement à la rifampicine et à la rifabutine (c'est-à-dire deux ans après l'intervention chirurgicale)

3- Critères d'évaluations

a- Principal

Le principal critère d'évaluation est l'échec du traitement après un an de suivi, défini comme l'un des événements suivants :

- La nécessité de toute autre procédure chirurgicale - c'est-à-dire l'enlèvement d'implants, l'échange d'implants ou l'amputation ;
- et/ou décès lié à l'IOAP ;

- et/ou utilisation d'une antibiothérapie suppressive qui n'était pas prévue avant la randomisation

b- Secondaires

1. Proportion de patients exempts d'ElG, tels que définis par :
 - o Les patients qui ont terminé la totalité des 12 semaines de traitement antibiotique prévues initialement et ;
 - Qui n'ont pas subi d'effets indésirables de grade 3-4, y compris le décès, quel que soit le lien avec l'antibiothérapie ;
 - Qui n'ont pas subi d'événements indésirables ayant entraîné l'un ou l'autre de ces effets :
 - i. Réduire la dose ou diviser le traitement à deux prises/jour ;
 - ii. ou à interrompre tout élément du traitement antibiotique.
2. Nombre et taux de patients dans chaque bras qui ont subi des effets indésirables :
 - o Cytolyse hépatique (>=2N pour ALT ET/OU AST)
 - o Insuffisance rénale aiguë, définie par une augmentation de la créatinine sérique dans le KDIGO
 - o Symptômes digestifs, y compris la diarrhée
 - o Qui a demandé une modification de la dose d'antibiotique pendant les 12 semaines de traitement antibiotique
 - o Uvête / trouble ophtalmologique
 - o Troubles neurologiques
3. Le taux d'arrêt précoce sera mesuré dans chaque bras, comme le nombre de patients ayant arrêté la rifampicine ou la rifabutine avant la période prévue de 12 semaines sur le nombre total de patients randomisés dans le bras étudié
4. Le taux d'observance du traitement sera mesuré comme le nombre de jours où toutes les doses ont été oubliées sur le nombre de jours d'antibiothérapie prévus. Les patients inclus dans l'étude devront remplir leur prise de gélules dans un carnet quotidien.
5. Qualité de vie, telle qu'évaluée par l'utilisation de l'auto-questionnaire EQ-5D-5L à 6 semaines, au 6^e, 12^e et 24^e mois tel qu'il a été utilisé lors d'un précédent essai clinique randomisé sur l'infection des os et des articulations.
6. Évolution des scores d'Oxford pour la hanche et le genou entre 6 semaines, le 6^e, 12^e et 24^e mois, tels qu'ils ont été utilisés lors d'un précédent essai clinique randomisé sur l'infection des os et des articulations.

7. Efficacité à long terme : échec du traitement, tel que défini pour le critère d'évaluation principal, survenant entre 12 mois et 24 mois après la chirurgie initiale.

4- Critères d'inclusion et de non-inclusion

a- Inclusion

Tous les critères sont nécessaires pour l'inclusion

1. Infection de l'articulation prothétique de la hanche ou du genou traitée par débridement, initiation d'une antibiothérapie et rétention de la prothèse (stratégie DAIR)
2. Infection microbiologiquement documentée correspond à l'isolement de staphylocoque(s) doré ou à coagulase négative à partir de prélèvements fiables : peropératoires (≥ 3 lors de la synovectomie-lavage), ponction articulaire ou hémoculture ; le(s) microorganisme(s) sera(ont) considéré(s) pathogène(s) en cas d'identification dans ≥ 2 prélèvements fiables
3. Micro-organismes sensibles à la rifampicine et à au moins un autre antibiotique approprié pour le traitement de l'IOAP (p. ex. pénicilline, fluoroquinolone, (doxy/mino)cycline, oxazolidinone, cotrimoxazole, daptomycine, glycopeptide, macrolide, acide fusidique), indépendamment de la sensibilité à la méticilline
4. ≥ 18 ans
5. Au moins 2 jours d'antibiothérapie parentérale empirique postopératoire appropriée (c.-à-d. couvrant le ou les pathogènes identifiés dans les échantillons peropératoires) suivant la recommandation locale.
6. Signature du consentement éclairé
7. Patient affilié à un régime de sécurité sociale français
8. Pour les femmes en âge de procréer, c'est-à-dire fertiles, après les premières règles et jusqu'à la post-ménopause, à moins qu'elles ne soient stériles en permanence et à l'exclusion de la contraception à base d'oestro-progestatif, tout contraceptif efficace : vasectomie (pour les hommes), dispositif intra-utérin en cuivre, stérilisation féminine, préservatif, abstinence sexuelle est exigé. Un état post-ménopausique est défini comme l'absence de règles pendant 12 mois sans cause médicale alternative.

b- Non-inclusion

Un seul critère suffit pour ne pas inclure le patient

1. Malabsorption connue ou suspectée (absorption imparfaite des aliments par l'intestin grêle)
2. Infection poly-microbienne d'espèces autres que les Staphylococcus spp. sensibles à la rifampicine

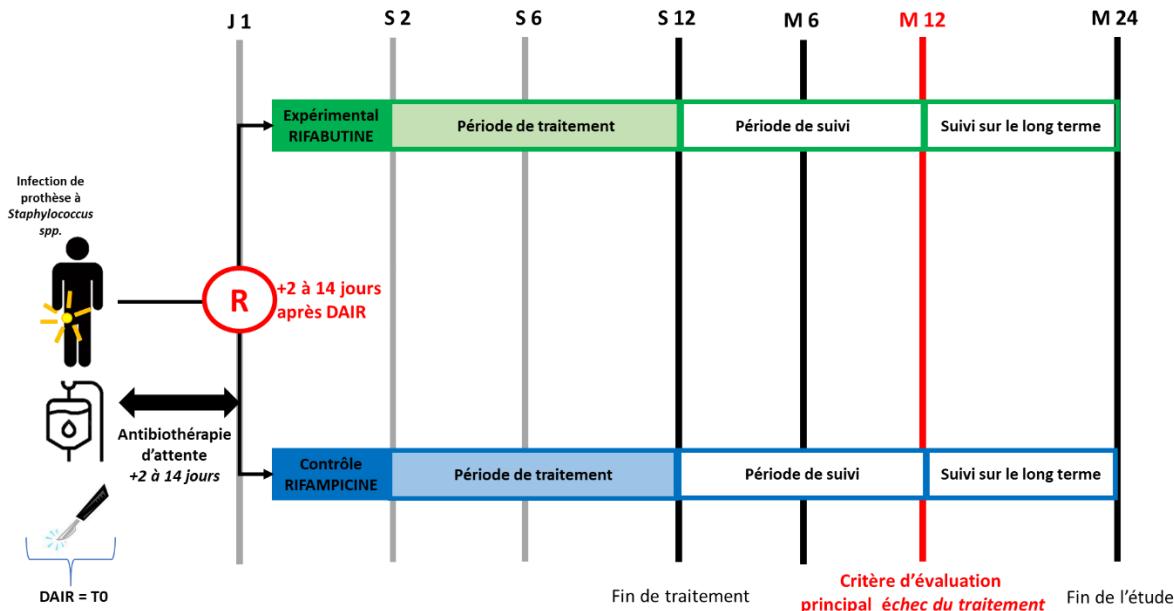
3. Allergie connue ou soupçonnée à la rifabutine et/ou à la rifampicine
4. Diagnostic d'une endocardite associée au IOAP
5. Transplantation rénale ou maladie rénale chronique avec un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m²
6. Autres transplantations d'organes solides
7. Cirrhose du foie, score de Child-Pugh C
8. Toute autre infection concomitante qui nécessite une antibiothérapie intraveineuse prolongée
9. Contraception œstro-progestative
10. Traitement en cours qui contre-indique l'utilisation de la rifampicine ou de la rifabutine
11. Porphyrie
12. Impossibilité de suivre un traitement oral
13. Recevoir un traitement antibiotique postopératoire empirique par rifampicine ou rifabutine avant la randomisation
14. Femmes enceintes ou allaitantes
15. Patient placé sous protection judiciaire, curateur, tuteur
16. Participation à d'autres recherches interventionnelles pendant l'étude

5- Déroulement de l'étude

L'étude RIFAMAB est une étude multicentrique, ouverte, en deux groupes parallèles, randomisée (1 :1), de non infériorité, contrôlée, avec une stratification sur les centres. L'aveugle ne sera pas utilisé, car la rifampicine colore l'urine. Les patients sont sélectionnés selon les critères d'éligibilités et en tenant compte du fait que, dans la vie réelle, ils bénéficieraient d'un traitement médicamenteux, notamment par rifampicine associée à un autre antibiotique. Le deuxième antibiotique est déterminé par le spécialiste en fonction de variables pertinentes, y compris la sensibilité aux antimicrobiens, les interactions médicamenteuses et les allergies, et en suivant les recommandations standard et du tableau 1 dans le protocole.

Les participants seront vus selon la routine, avec des visites de suivi prédéfinies : à partir de l'inclusion-randomisation à J1, puis semaine 2, 6 et 12, durant les 12 semaines de traitements ; puis à 6, 12 et 24 mois durant la phase de suivi du patient. L'examen physique, radiologique et la surveillance sanguine seront pratiqués à chaque visite de suivi correspondante selon la pratique courante pour cette pathologie. Lors des visites correspondantes, le patient remplira le questionnaire sur la qualité de vie EQ5D5L et le score d'oxford à la semaine 6 et 12, puis au 6^e, 12^e et 24^e mois. La compliance au traitement sera évaluée semaine 2, 6 et 12. Le critère d'évaluation principale sera évalué au 12^e mois. Au 24^e mois, les centres mettront à jour le statut des patients concernant les critères d'évaluations secondaires 1 et 2.

6- Schéma expérimental



7- Calendrier des visites

Date	PERIODE DE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE				PERIODE DE SUIVI POST TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE		
	Visite 1 = Jour 1	Visite 2 = S 2	Visite 3 = S 6	Visite 4 = S 12	Visite 5 = M 6	Visite 6 = M 12	Visite 7 = M 24
Fenêtres de visites autorisées (jours)	Entre t2 et t14 depuis le DAIR t0	+/- 3	+/- 3	+/- 3	+/- 7	+/- 14	+/- 14
Information et consentement	x						
Critères d'inclusion et de non-inclusion	x						
Randomisation	x						
Données démographiques	x						
Antécédents et antécédents de l'infection, score de Charlson	x						
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x
Biologie	x	x	x	x			

β-HCG sanguin pour les femmes en âge de procréer	x						
Biologie de suivi					x	x	x
Prélèvement et conservation de la souche bactérienne	x						
Radiologie				x	x	x	x
EI / EIG	x	x	x	x	x	x	x
EQ5DSL et score d'oxford			x	x	x	x	x
Remise de la carte patient et du carnet patient	x						
Compliance au traitement		x	x	x			
Traitements concomitants	x	x	x	x	x	x	x
Présence /absence de critères d'évaluations	x	x	x	x	x	x	x

8- Traitement de l'étude, groupe, acte et procédures supplémentaires

L'étude est composée de deux groupes :

- Un groupe expérimental : les patients recevront l'antibiothérapie rifabutine pendant 12 semaines en association avec un autre antibiotique excepté la rifampicine à la discrétion de l'investigateur en suivant le tableau 1 des recommandations du protocole. La rifabutine sera administrée en une seule dose quotidienne de 300 mg par la prise de deux comprimés en une seule dose de 150 mg.
- Un groupe témoin : les patients recevront l'antibiothérapie rifampicine pendant 12 semaines en association avec un autre antibiotique excepté la rifabutine à la discrétion de l'investigateur en suivant le tableau 1 des recommandations du protocole. La rifampicine sera administrée à une dose de 10 mg/kg par jour (entre 600 mg et 1 200 mg) en comprimé de 300 mg en 1 dose quotidienne.

Les actes et procédures supplémentaires par rapport à la pratique courante sont : randomisation, administration de rifabutine hors AMM, questionnaire EQ5D5L et d'oxford, visite d'inclusion, prélèvement sanguin pour la réalisation d'un test de grossesse sérique le cas échéant pour les femmes en âges de procréer.

9- Nombre patients et de centres

Ce projet sera mené en collaboration avec le réseau national de recherche clinique des maladies infectieuses (RENARCI), et à travers le réseau national des centres de référence pour les infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAC). La liste des centres français est jointe au protocole.

En supposant un taux de guérison de 80 % dans les deux bras, 5 % d'erreur bilatérale de type I, et une marge de non-infériorité de 10 %, 198 patients par bras fourniront une puissance statistique de 80 % pour parvenir à une conclusion de non-infériorité. Nous inclurons 218 patients par bras, soit 436 patients au total, pour compenser les éventuels abandons (5 %).

10- Analyses statistiques

Le critère principal sera analysé sur la population des personnes en intention de traiter (ITT), au 12^e mois par groupe de traitement (rifampicine ou rifabutine). Les critères de non-infériorité seront atteints si dans l'absolu dans l'intervalle de confiance supérieur à 95 %, la différence est inférieure à 10 %. Une analyse de sensibilité à l'aide de la population par protocole (PP) sera effectuée. Un Z-test de l'hypothèse nulle sur le critère principal sera utilisée pour la démonstration de la non-infériorité. Les analyses des critères d'évaluation secondaires comprendront une analyse en ITT et en PP. L'analyse en PP sera privilégiée. Les analyses de sous-groupes utiliseront des tests d'interaction pour déterminer la consistance des effets du traitement selon le type d'infection (genou ou hanche), les agents pathogènes infectants (*S. aureus* ou CoNS). D'autres analyses secondaires comprendront des modèles de régression pour calculer les estimations des différences de traitement pour les critères d'évaluation principal et secondaire, ajustées en fonction d'autres variables.

11- Comité de surveillance indépendant

Un comité indépendant de surveillance de la sécurité des données sera mis en place pour l'essai afin d'évaluer le rapport risques/bénéfices de l'essai en examinant les résultats scientifiques et de sécurité pendant l'essai. Le comité se réunira lorsque les résultats de l'analyse intermédiaire prévue seront disponibles (c'est-à-dire lorsque 109 patients (25%) puis 218 patients (50%) seront inclus et auront terminés leur traitement) pour confirmer ou non les hypothèses statistiques.

Tous les membres de l'IDSMC sont des experts internationaux des IOAP. Ils participent à la recherche internationale sur les IOAP et ont réalisé les principales publications sur le sujet. Les membres de l'IDSMC ont examiné et approuvé le présent protocole. Afin de garantir leur indépendance, ils seront remerciés mais ne figureront pas comme auteurs dans la publication finale.

Pour éviter tout problème concernant l'efficacité et/ou les effets secondaires associés à l'un ou l'autre des bras, le comité examinera certains résultats de l'étude. Cela comprendra :

- Le nombre de guérisons
- Nombre de décès
- Nombre de SAE
- Nombre de traitements interrompus
- Nombre de traitements modifiés

Ces résultats seront rapportés sur l'ensemble de la population et par branche d'affectation. Le comité aura le pouvoir de suggérer l'arrêt de l'étude si les différences observées entre les bras sont jugées trop importantes pour justifier la poursuite de l'étude. Pour éviter tout jugement lors de l'examen du rapport, le comité ne connaîtra pas les bras de l'étude.

12- Bénéfices, risques et contraintes

Les bénéfices attendus pour les patients :

- Traitement alternatif efficace à la rifampicine pour les patients présentant une contre-indication ou en raison d'interaction médicamenteuse ou de comorbidités. Il est attendu un traitement au moins aussi efficace et mieux toléré.
- Lutter contre les effets secondaires digestifs de la rifampicine et l'arrêt précoce du traitement, diminuer la durée d'hospitalisation, diminuer le nombre de traitements chirurgicaux secondaires en raison de l'antibiothérapie moins efficace prescrite en deuxième ligne
- Améliorer la qualité de vie des patients

Les bénéfices attendus pour la santé publique :

- Mise au point de nouvelles façons d'utiliser les anciens antibiotiques
- Nouvelles indications pour le traitement combiné à la rifabutine
- Nouvelle alternative contre les infections graves à Gram positif liées aux coccidioides
- Diminution de la consommation globale d'antibiotiques par l'augmentation du nombre de patients sous rifamycine combinée entraînant une diminution du nombre d'échecs thérapeutiques
- Réduction de la durée du séjour à l'hôpital associée à des effets secondaires

Les risques et contraintes attendus pour les patients :

Comme tout médicament, un certain nombre d'effets secondaires peuvent survenir pendant la prise d'antibiotique.

Les patients du groupe rifampicine, peuvent présenter, parmi les effets secondaires les plus fréquents: des nausées, parfois des vomissements, une perte d'appétit, une fièvre, une élévation des paramètres biologiques hépatiques, une diminution des plaquettes dans le sang, une diminution des globules blancs, une diarrhée ; durant le traitement, une coloration orange / rouge des urines, des selles et des larmes (avec un risque de coloration des lentilles de rigides souples) correspondant à l'élimination du produit.

Les patients du groupe de la rifabutine, peuvent présenter, parmi les effets secondaires les plus fréquentes : des troubles digestifs (nausées, vomissements), de la fièvre, des troubles oculaires à type de brûlures et de rougeur des yeux, des troubles visuels. En cas de désordre oculaire, nous souhaitons que vous contactiez rapidement le médecin qui vous suit dans le cadre de cette étude. Durant le traitement, une coloration orange / rouge des urines, des selles et des larmes (avec un risque de coloration des lentilles de rigides souples) correspondant à l'élimination du produit.

Les patients ne peuvent pas prendre part à d'autres projets de recherche afin d'éviter toute incompatibilité ou interaction avec les traitements de l'étude.

13- Calendrier prévisionnel

- Durée de participation d'un patient : 24 mois
- Durée des inclusions : 60 mois
- Durée du suivi : 24 mois
- Durée de l'essai : 84 mois
- Premier patient inclusion : 16 novembre 2021
- Date de fin des inclusions : novembre 2026
- Date de fin du suivi : novembre 2028